

Medscape

Asumir el reto de la disfunción cognitiva en el trastorno depresivo mayor

Patrocinado por una beca independiente de Lundbeck.

www.medscape.org/viewarticle/829072

Patrocinio

Patrocinado por una beca independiente de Lundbeck.

Público al que va dirigido:

Esta actividad formativa va dirigida a una audiencia internacional de profesionales sanitarios de fuera de los EE. UU., concretamente a médicos de atención primaria, psiquiatras y neurólogos implicados en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

Objetivo

El objetivo de esta actividad es aumentar la concienciación acerca de la disfunción cognitiva en pacientes con TDM.

Objetivos de aprendizaje

Tras completar esta actividad, los participantes serán capaces de:

- Analizar el efecto de la disfunción cognitiva en pacientes con TDM
- Identificar posibles métodos para medir la disfunción cognitiva en la práctica clínica
- Describir el modo de acción de los antidepresivos respecto a la cognición y el TDM
- Revisar las estrategias de tratamiento de los pacientes con TDM con disfunción cognitiva

Información sobre el editor y declaración de conflicto de intereses

Leanne Fairley, BJ Hon, Directora científica, WebMD Global, LLC
Declaración: Leanne Fairley, BJ Hon, ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

Información sobre el autor/facultativos y declaración de conflicto de intereses

Moderador:
Guy M. Goodwin, FMedSci, Jefe de Psiquiatría W.A. Handley, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido

Guy M. Goodwin, FMedSci, ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Teva Neuroscience, Inc.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Lundbeck, Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER

Recibió becas para la investigación clínica de: SERVIER

Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: P1vital Limited

El Dr. Goodwin pretende comentar usos **fuera de indicación** de los fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Y

El Dr. Goodwin pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación** *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Participante
Dr. Raymond W. Lam, FRCPC, Profesor y Jefe asociado para la Investigación, Departamento de Psiquiatría, Universidad de British Columbia (UBC); Director del Centro para los Trastornos del Estado de Ánimo, Hospital de la Universidad de British Columbia, Vancouver Coastal Health; Presidente ejecutivo, Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT), Vancouver, British Columbia, Canadá

El **Dr. Raymond W. Lam, FRCPC,** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Bristol-Myers Squibb Company; CANMAT; Eli Lilly and Company; Lundbeck, Inc.; Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.; Pfizer Inc; SERVIER; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; CANMAT; Lundbeck, Inc.; Lundbeck Institute; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; SERVIER

Recibió becas para la investigación clínica de: Bristol-Myers Squibb Company; CANMAT; Coast Capital Savings; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc; St. Jude Medical; University Health Network; Vancouver Coastal Health Research Institute

El Dr. Lam pretende comentar usos **fuera de indicación** de los fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Y

El Dr. Lam pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación** *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Participante:
Dr. Roger S. McIntyre, FRCPC, Profesor de Psiquiatría y Farmacología, Universidad de Toronto; Director, Trastornos del Estado de Ánimo, Unidad de Psicofarmacología, Red Universitaria de Salud, Toronto, Ontario, Canadá

El **Dr. Roger S. McIntyre, FRCPC,** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck & Co., Inc.; Organon Pharmaceuticals USA Inc.; Pfizer Inc; Shire

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; Forest Laboratories Inc.; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Merck & Co., Inc.; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; Pfizer Inc.; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.

Recibió becas para la investigación clínica de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Eli Lilly and Company; Janssen-Ortho Inc.; Lundbeck, Inc.; Pfizer Inc; Shire

El Dr. McIntyre pretende comentar usos **fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Y

El Dr. McIntyre pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación** *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Participante:
Dr. David J. Nutt, PhD, Profesor Edmund J. Safra de Neuropsicofarmacología; Director, Centro de Neuropsicofarmacología, Imperial College London, Londres, Reino Unido

El **Dr. David J. Nutt, PhD,** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Eli Lilly and Company; Lundbeck, Inc.; Merck Sharp & Dohme Corp.

Actuó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: Bristol-Myers Squibb Company; GlaxoSmithKline; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P.; Eli Lilly and Company; NAL Pharma; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Recibió becas para la investigación clínica de: GlaxoSmithKline; Lundbeck, Inc.

Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones: P1vital Limited

Recibió honorarios por la redacción de escritos de: Reckitt Benckiser Group plc.

El Dr. Nutt pretende comentar usos **fuera de indicación** de fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Y

El Dr. Nutt pretende comentar fármacos, dispositivos mecánicos, productos biológicos o métodos diagnósticos **en investigación** *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Revisor de contenidos
Dr. Nafeez Zawahir
Director clínico de CME

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Nafeez Zawahir ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

Parte 1: Bienvenida e introducción



Guy M. Goodwin, FMedSci: Bienvenidos a este simposio organizado por Medscape y financiado con una beca educativa ilimitada de Lundbeck. Se titula, *Asumir el reto de la disfunción cognitiva en el trastorno depresivo mayor*. Estoy encantado de poder contar con la presencia de un elenco de personalidades entre las que se encuentra Roger McIntyre, Profesor de Psiquiatría y Farmacología en la Universidad de Toronto;



Raymond Lam, que es Profesor y Jefe asociado para la Investigación, Departamento de Psiquiatría, Universidad de British Columbia; y David Nutt, que es Profesor Edmund J. Safra de Neuropsicofarmacología en el Imperial College London, Londres, Reino Unido.

Declaración de conflicto de intereses

- **Para ver la declaración de conflicto de intereses completa, consulte el enlace Facultativos y declaraciones de la página de inicio del programa.**



Me llamo Guy Goodwin y soy Profesor de Psiquiatría en la Universidad de Oxford.

Introducción

- **El deterioro cognitivo en la depresión es común, puede perdurar después de la resolución del estado de ánimo y puede afectar al funcionamiento diario del paciente**
- **Los síntomas cognitivos se incluyen como criterios para el diagnóstico del TDM tanto en el DSM-5 como en la ICD-10**
  - **Disminución de la capacidad para concentrarse**
  - **Marcado retardo psicomotor**
- **Algunos antidepresivos convencionales, otros más nuevos y enfoques no farmacológicos han mostrado efectos beneficiosos en la cognición en el TDM**
- **¿Nos estamos adentrando en una nueva era en la que se dirige el tratamiento hacia ámbitos específicos de la depresión?**

DSM-5 = *Manual diagnostico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición*
ICD-10 = *Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión*
TDM = trastorno depresivo mayor

Mcintyre RS, et al. *Depress Anxiety*. 2013;30(6):525-527.
Asociación Americana de Psiquiatría. *DSM-5*. 2013.
Organización Mundial de la Salud. *ICD-10*. 2010.

Medscape EDUCATION

Estamos encantados de poder participar en este encuentro, ya que pone de relieve un problema actual e interesante por el que, personalmente, he estado muy interesado durante mucho tiempo. Pone de relieve el hecho de que el deterioro cognitivo, es decir, el deterioro de los tipos de función que describimos como atención, memoria y función ejecutiva, es realmente un aspecto muy común en el trastorno del estado de ánimo. Este deterioro es común cuando las personas están deprimidas y puede perdurar incluso después de la resolución del estado de ánimo depresivo. De hecho, muchos de nosotros creemos, y existen nuevos datos clínicos que respaldan este punto de vista, que ejerce un efecto importante en la manera de funcionar de las personas y que es bastante independiente, pero adicional, a cualquier impacto de los síntomas depresivos residuales.

Como acabo de mencionar, los síntomas cognitivos no son un factor nuevo, y todos aquellos que utilizan los criterios rutinarios de diagnóstico deberían estar familiarizados con ellos. La disminución de la capacidad para concentrarse, que es un nombre vago, si bien evocador, para designar los fallos cognitivos y el retardo psicomotor, es obviamente una característica principal de la depresión, y forma parte de los criterios de diagnóstico más convencionales.

Uno de los aspectos que queremos destacar es la posibilidad que, hasta cierto punto, estos síntomas tienen que ser susceptibles de tratamiento farmacológico. Además, existe un sentimiento general de que nos hemos quedado demasiado satisfechos con el uso de mediciones de la gravedad muy simples, a la hora de analizar el estado de ánimo depresivo grave. La tendencia ha sido ignorar los puntos más sutiles de los estados que presentan las personas y, en particular, los fallos cognitivos que pueden ser muy importantes para recuperar totalmente la funcionalidad a fin de obtener el pleno retorno a una vida normal. No es lo mismo esto que la simple reducción de las puntuaciones en la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (HAM-D).

Objetivos de aprendizaje

- **Analizar el efecto de la disfunción cognitiva en pacientes con TDM**
- **Identificar posibles métodos para medir la disfunción cognitiva en la práctica clínica**
- **Describir el modo de acción de los antidepresivos respecto a la cognición y el TDM**
- **Revisar las estrategias de tratamiento para los pacientes con TDM con disfunción cognitiva**

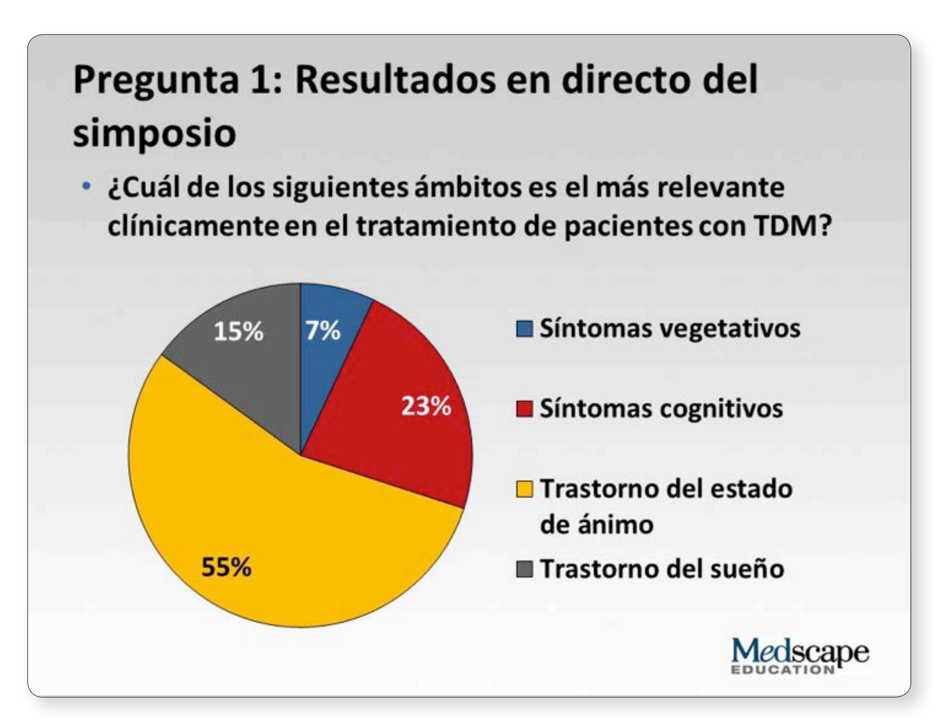


Este es el hilo conductor que explica cómo se ha estructurado este programa. Nuestros objetivos de aprendizaje reflejan todas estas inquietudes. Comentaremos el efecto de la disfunción cognitiva en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Identificaremos los métodos de medición que en la actualidad no forman parte de la práctica clínica rutinaria. Hablaremos sobre los modos de acción que nos pueden aportar esperanzas y estímulos para encontrar formas de mejorar la acción convencional de los antidepresivos. Por último, veremos las estrategias de tratamiento para los pacientes con TDM que presenten disfunción cognitiva muy patente.

Empezaremos por hacernos una idea sobre en qué lugar situamos la disfunción cognitiva y otras características clínicas a la hora de describir la depresión.



Esta es una pregunta para la audiencia. Según su opinión, ¿cuál de los siguientes ámbitos es el más relevante clínicamente en el tratamiento de pacientes con TDM? No hay una respuesta correcta. Síntomas vegetativos, síntomas cognitivos, trastorno del estado de ánimo o trastorno del sueño.



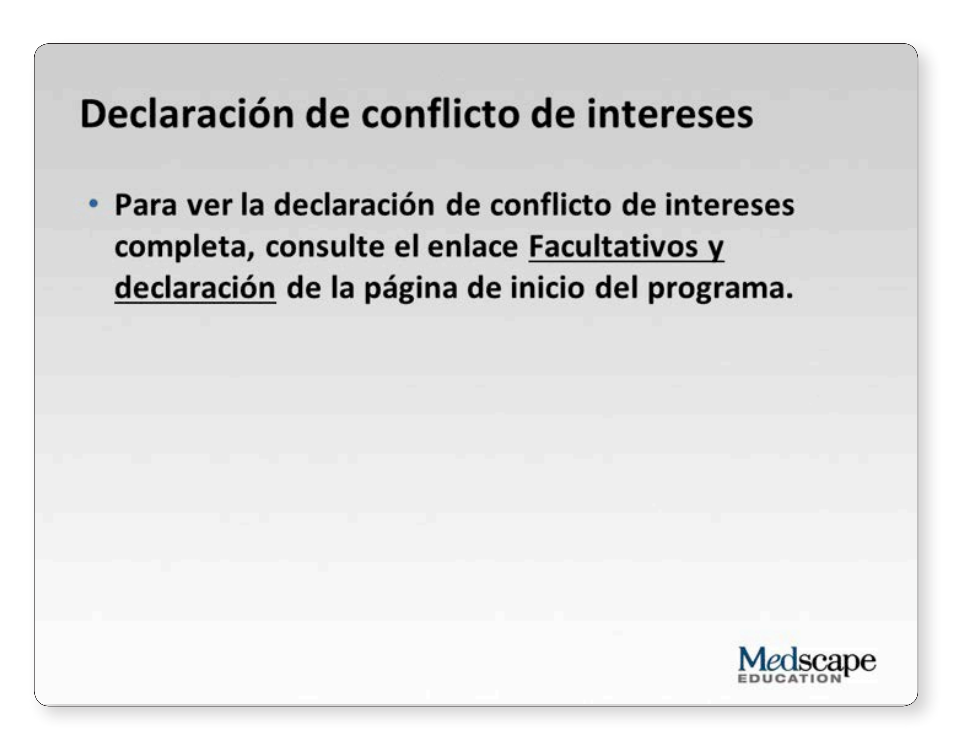
Como pueden ver, en este momento el énfasis recae en el trastorno del estado de ánimo, lo que está bastante bien. Es interesante observar que las opiniones de la audiencia sitúan los síntomas cognitivos por encima de los trastornos del sueño y los síntomas vegetativos. Así que no les quepa ninguna duda de que durante la siguiente hora y media van a estar en el lugar apropiado. También hablaremos sobre este ámbito que consideran que es importante. El trastorno del estado de ánimo, sin duda, también es importante.

Me gustaría pedirle a Roger McIntyre que nos hablara sobre el reconocimiento de estos deterioros y su efecto sobre la funcionalidad en el TDM.

Parte 2: Reconocer el deterioro cognitivo y su efecto sobre la funcionalidad en pacientes con trastorno depresivo mayor



Dr. Roger S. McIntyre, FRCPC: Gracias, Guy. Me gustaría compartir con ustedes los datos que respaldan la afirmación de que los déficits definidos generalmente en el ámbito de la cognición son un determinante fundamental de los indicadores de salud en la depresión. Mi ímpetu como médico y académico a la hora de abordar este problema desde varias perspectivas surgió con el propósito general de identificar un objetivo clínico en los trastornos del estado de ánimo (en general, TDM) que pudiera ayudar a nuestros pacientes a volver a su senda normal.



Mi declaración de conflicto de intereses respecto a las organizaciones que apoyan la labor que realizo en la Universidad de Toronto se incluye en la sección Información sobre el autor/facultativos y declaración de conflicto de intereses.

Disfunción cognitiva en la depresión mayor

- **El deterioro cognitivo en la depresión es muy común**
  - **Durante alrededor del 94% del tiempo durante los episodios depresivos**
  - **Durante alrededor del 44% del tiempo durante la remisión[a]**
- **El deterioro cognitivo en la depresión incluye déficits en:**
  - **La función ejecutiva (planificación, toma de decisiones), la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento[b]**
- **En la depresión, estos deterioros cognitivos son predictivos de bajo rendimiento académico, laboral y en el funcionamiento diario[b,c]**

a. Conradi HJ, et al. *Psychol Med.* 2011;41(6):1165-1174.
b. Jaeger J, et al. *Psychiatry Res.* 2006;145(1):39-48.
c. Mcintyre RS, et al. *Depress Anxiety*. 2013;30(6):525-527.

Medscape EDUCATION

La disfunción cognitiva es común en la depresión. En un episodio depresivo no es sorprendente, en parte porque se trata de una definición circular: la disfunción cognitiva es uno de los criterios que sirve para definir un episodio depresivo. Lo que quizás guarde más relación con la presentación de hoy, al menos respecto a la noción conceptual de disociar la cognición de otros ámbitos del TDM, es la observación, a partir de estudios que han solicitado información directamente a los pacientes de modo subjetivo y/o han recogido la información solicitada de modo objetivo, de que la disfunción cognitiva es un problema persistente en las personas que padecen TDM.

El coste social de la enfermedad mental

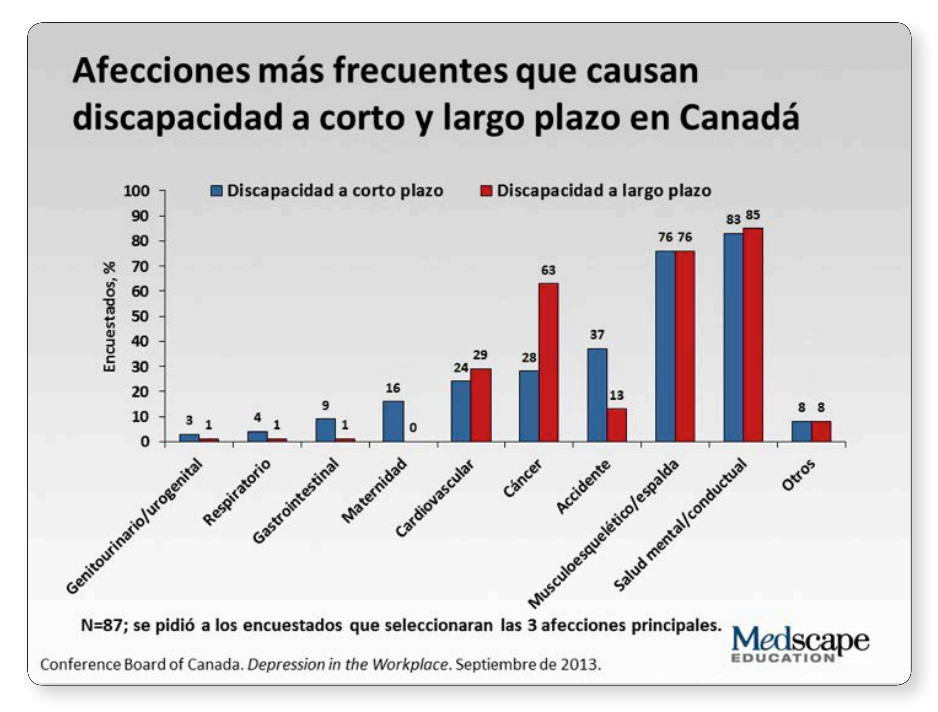
El coste social de la enfermedad mental y de las adicciones en Ontario, Canadá:

- **Es 1,5 veces mayor que todos los cánceres**
- **Es 7 veces mayor que todas las enfermedades infecciosas**
- **Ha contribuido a la pérdida de 600.000 años de vida saludable**
- **Incluyen las 5 afecciones con el mayor impacto en la vida y la salud:**
  - **Depresión**
  - **Trastorno bipolar**
  - **Trastornos por el consumo de alcohol**
  - **Fobia social**
  - **Esquizofrenia**

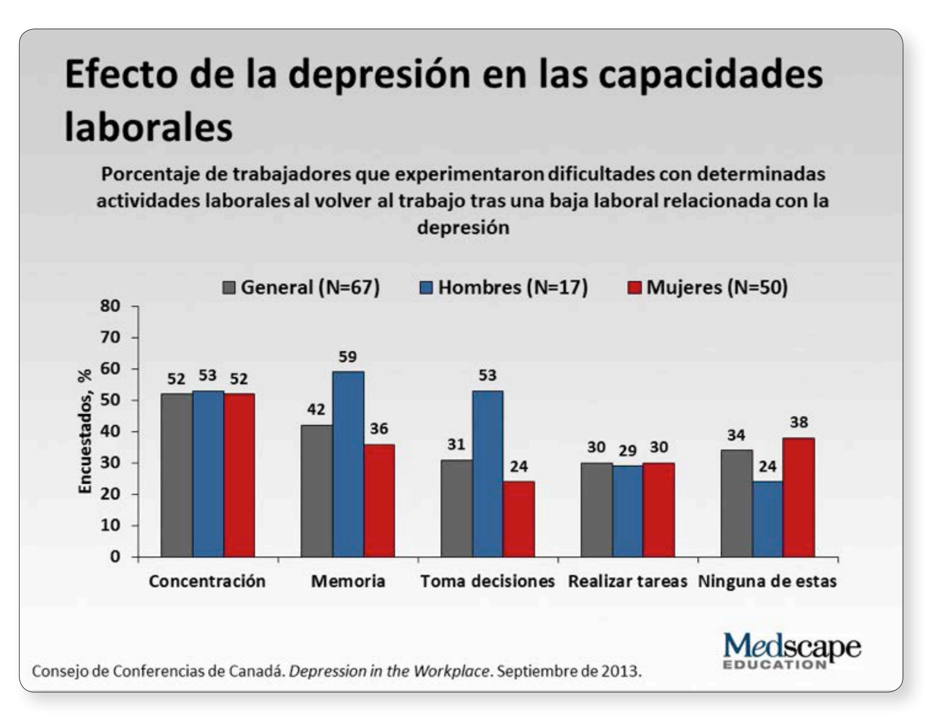
Ratnasingham S, et al. Instituto de Ciencias Clínicas Evaluativas. *Opening Eyes, Opening Minds: The Ontario Burden of Mental Illness and Addictions Report*. 2012.



El TDM resulta muy costoso. Se trata de una enfermedad que degrada el capital humano, con independencia de la posición económica de la nación. Muchos, por no decir la mayoría, de los costes que se atribuyen al TDM son una consecuencia directa del deterioro del funcional, especialmente en el lugar de trabajo, pero sin olvidar otros ámbitos. En esta diapositiva también se observa la morbilidad del TDM relacionada con otros trastornos contagiosos o no. Es la mayor causa de discapacitación y comporta el mayor coste entre todos los trastornos neuropsiquiátricos en la gente joven.



En Canadá, así como en la mayoría de las naciones de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos,[1] hemos analizado los motivos por los que tanto el sector público como el privado otorgan la discapacidad a corto plazo y, en muchos casos, a largo plazo por trastornos mentales y nerviosos. En la diapositiva se muestran algunos de los resultados procedentes de una encuesta realizada en Canadá por un grupo empresarial que analizó los motivos de pagos en concepto de discapacidad a corto y largo plazo. El motivo más común de absentismo laboral fue el trastorno mental y nervioso.



El absentismo resulta muy costoso. Pero el llamado "presentismo", es decir, estar presente física pero no mentalmente, es incluso más costoso. En la misma encuesta se formulaba una pregunta ligeramente distinta: Al volver al trabajo, ¿qué tipo de dificultades continuaron manifestándose? Las personas cuando vuelven al trabajo continúan describiendo que experimentan dificultades en el rendimiento laboral, que se atribuyen a causas dispares, especialmente dificultades en el área de la cognición.



Al mencionar los costes por discapacidad, absentismo y en muchos casos la pérdida involuntaria del empleo, realmente nos estamos refiriendo a la disminución de los ingresos anuales. Este fue un estudio que publicamos en colaboración con el gobierno federal de Canadá en el que se proporcionaba otra línea de datos que indicaban que, con este diagnóstico, los ingresos anuales de las personas disminuyen, en gran parte debido a la incapacidad laboral. Lo describiría como algo que es obvio. El motivo por el que he incluido esta diapositiva es para mencionar el círculo vicioso. Ahora sabemos que la disminución de los ingresos anuales y/o la pérdida involuntaria del empleo son factores de riesgo independientes, tanto para la primera aparición como para una recurrencia de la depresión.[2] De esta forma, la depresión, probablemente a través de diferentes intermediadores, lleva al deterioro funcional. El deterioro funcional actúa como un riesgo adicional para la aparición nueva o recurrente de la depresión. Esto es precisamente lo que, durante los últimos años, se nos ha venido recordando en los informes denominados "suicidios económicos".[3] En las personas con depresión se observan habitualmente déficits cognitivos. Los costes se atribuyen en gran parte al deterioro funcional.

Resultados del estudio STAR*D: Efecto del tratamiento antidepresivo en la productividad laboral

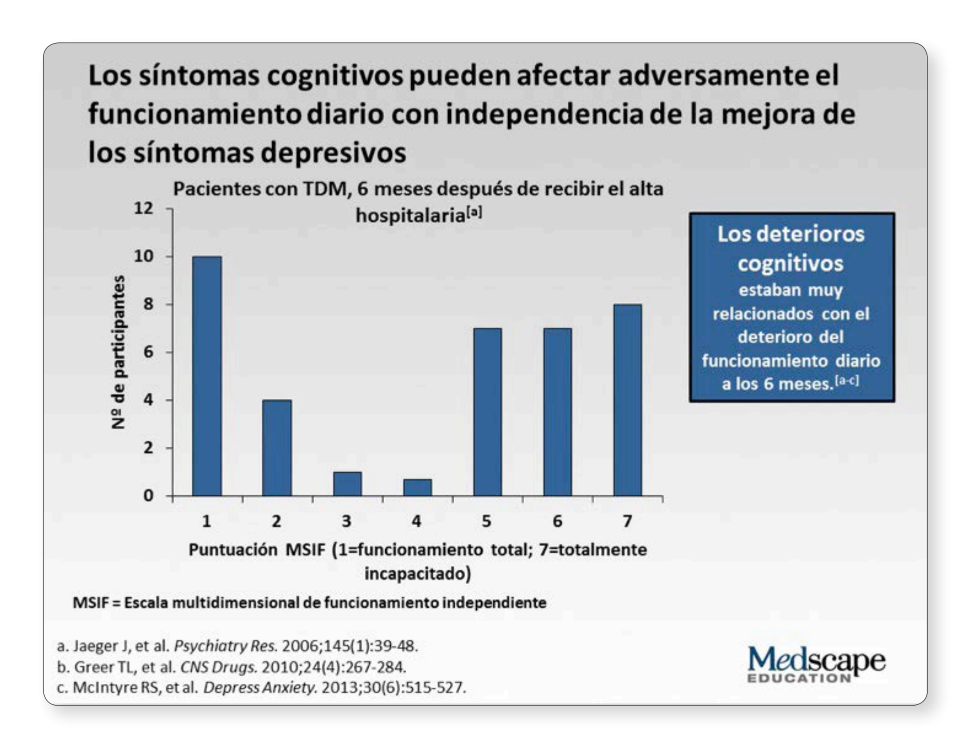
- **1928 participantes deprimidos en el estudio STAR*D tenían empleo al entrar en el estudio y fueron tratados con citalopram (20-40 mg/día)**
- **La productividad laboral en varios ámbitos mejoró, además de reducir los síntomas depresivos *solo* durante la primera fase del tratamiento**
- **No se observaron mejoras en la productividad laboral en la fase posterior del tratamiento, *incluso cuando* los síntomas depresivos habían mejorado**

STAR*D = Alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión

Greden JF. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):578-581.
Trivedi MH, et al. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):633-641.

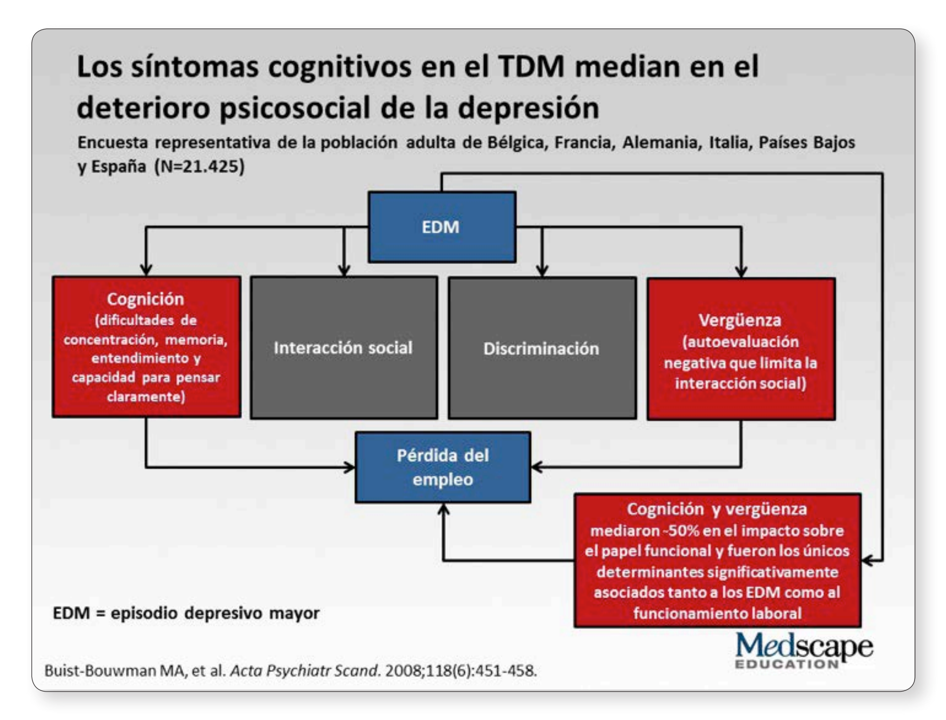


Veamos ahora la relación que existe entre los déficits en el ámbito de la cognición desde diversas perspectivas y su relación con el papel funcional. Aunque todos estamos muy familiarizados con el estudio Alternativas de tratamiento secuenciado para aliviar la depresión (STAR*D), como recordatorio digamos que en él participaron personas con TDM, tanto del sector público como del privado, y tanto de atención primaria como de atención especializada, y que utilizó un enfoque algorítmico para tratar la depresión. Las personas de este estudio que consiguieron la remisión con la primera opción de tratamiento tuvieron buenas oportunidades de volver al trabajo y conseguir ser productivos. Sin embargo, los que consiguieron la remisión con el segundo, tercer o cuarto tratamiento, no volvieron al trabajo en la misma proporción y, en todo caso, no fueron tan productivos. La cuestión es que después del primer tratamiento existe una disociación entre la expresión de los síntomas y las funcionalidades, al menos de la forma en que se miden en el lugar de trabajo.



¿Qué podría estar provocando esto? En este estudio se proporcionan indicios sobre ello. El tamaño de la muestra es relativamente pequeño, pero es una muestra bien caracterizada de pacientes adultos con TDM, todos ellos hospitalizados. Tras recibir el alta hospitalaria, se les hizo un seguimiento longitudinal con reiteradas mediciones durante 6 meses. A los 6 meses, la pregunta que se planteaba era cómo se encontraban a nivel funcional y cuáles eran los determinantes de esta situación. Un gran porcentaje tenía dificultades, lo que nos recuerda la morbilidad de la depresión. La medición del resultado que se muestra en la diapositiva se conoce como la Escala multidimensional de funcionamiento independiente (MSIF), en la que las puntuaciones mayores denotan un funcionamiento peor.

Los esfuerzos para identificar las correlaciones de la funcionalidad a los 6 meses determinaron que en gran medida se debe al rendimiento cognitivo. En otras palabras, aquellos que presentaron las mejoras más significativas en la cognición también obtuvieron los beneficios más significativos en cuanto a la función en general. Por el contrario, aquellos que no mejoraron o empeoraron en cuanto a la cognición tenían una funcionalidad peor. Lo que acabamos de ver se trata de un grupo de personas bien caracterizadas con TDM que empezaron el tratamiento mientras estaban hospitalizados, ¿y qué ocurre con la epidemiología teniendo en cuenta la comunidad?



En esta diapositiva se muestra un estudio realizado en 6 países europeos, con 21.425 personas encuestadas. A pesar de que este estudio carece de precisión, nos aporta perspectiva. El objetivo era analizar condicionantes del rendimiento laboral en las personas que habían recibido un diagnóstico de TDM. El resultado fue que las mediciones indirectas de cognición utilizadas, aisladas o en conjunto, explicaron la mayor parte de la variabilidad en el rendimiento laboral.

Impacto de los síntomas cognitivos en el rendimiento de los empleados

Las medidas cognitivas explican mejor la variabilidad en el funcionamiento en el lugar de trabajo que la gravedad total de la depresión

Predicción de:	β estandarizado	R^2 ajustado	Valor *P*
Discapacidad global (SDS total)		0,373	<,001
• ASRS-falta de atención	0,237		<,001
• HAM-D17	0,547		<,001
Discapacidad en el trabajo (SDS en el trabajo)		0,314	<,001
• ASRS-falta de atención	0,305		<,001
• HAM-D17	0,449		<,001
Productividad laboral (EWPS)		0,383	<,001
• ASRS-falta de atención	0,577		<,001
• HAM-D17	0,180		,005

N=245; El proyecto colaborativo internacional de los trastorno del estado de ánimo.
ASRS = Escala de autoinforme del trastorno por déficit de atención e hiperactividad;
EWPS = Escala de productividad laboral de Endicott; HAM-D17 = Escala de la depresión de Hamilton de 17 preguntas; SDS = Escala de discapacidad de Sheehan

Medscape EDUCATION

Cortesía del Dr. R. McIntyre.

Este es un informe reciente de nuestro grupo de Toronto. Se trata de una colaboración entre la Clínica Cleveland de Ohio y la Universidad de Toronto. Incluye a un grupo bien caracterizado de adultos con TDM con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años, es decir, en edad laboral. Estas personas presentan diversos grados de gravedad en cuanto a los síntomas. La pregunta que se planteaba era: Para los que tenían empleo, ¿la puntuación de la gravedad de los síntomas de la depresión, hasta qué punto explica su rendimiento en el lugar de trabajo? La segunda pregunta que se planteaba era: ¿su rendimiento cognitivo, hasta qué punto explica su rendimiento laboral?

Me gustaría llamar la atención respecto a las cifras que aparecen en la parte inferior de la tabla. El resultado fue que la escala de valoración HAM-D de 17 preguntas (HAM-D17) representó un 0,18 en la distribución beta estandarizada, lo que supone una relación muy pequeña entre la gravedad total de los síntomas de la depresión y el rendimiento laboral. Sin embargo, una medición indirecta de la cognición utilizada, la Escala de autoinforme del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ASRS), que es una prueba subjetiva de la cognición, explicó casi el 60% de la variabilidad en el rendimiento laboral. La conclusión es que el autoinforme de cognición nos aportó más capacidad predictiva del rendimiento laboral que la puntuación total de la gravedad de la depresión.

La depresión es un trastorno del cerebro multidimensional. En el ámbito de la cognición, los déficits cognitivos son comunes y es un trastorno costoso. Y ahora empezamos a ver que existe una estrecha vinculación, un emparejamiento, entre los déficits y el deterioro funcional.

Pruebas para medir la cognición

- **La medición debe cumplir las propiedades psicométricas, como la fiabilidad, la validez y la sensibilidad al cambio.**
- **Las herramientas de medición deben incluir un marco conceptual (es decir, deben evaluar los ámbitos más habituales en pacientes con TDM)**
- **Algunas pruebas que no serían adecuadas**
  - **HAM-D17**
  - **MADRS de 10 preguntas**
  - **Miniexamen del estado mental**
  - **Evaluación cognitiva de Montreal**

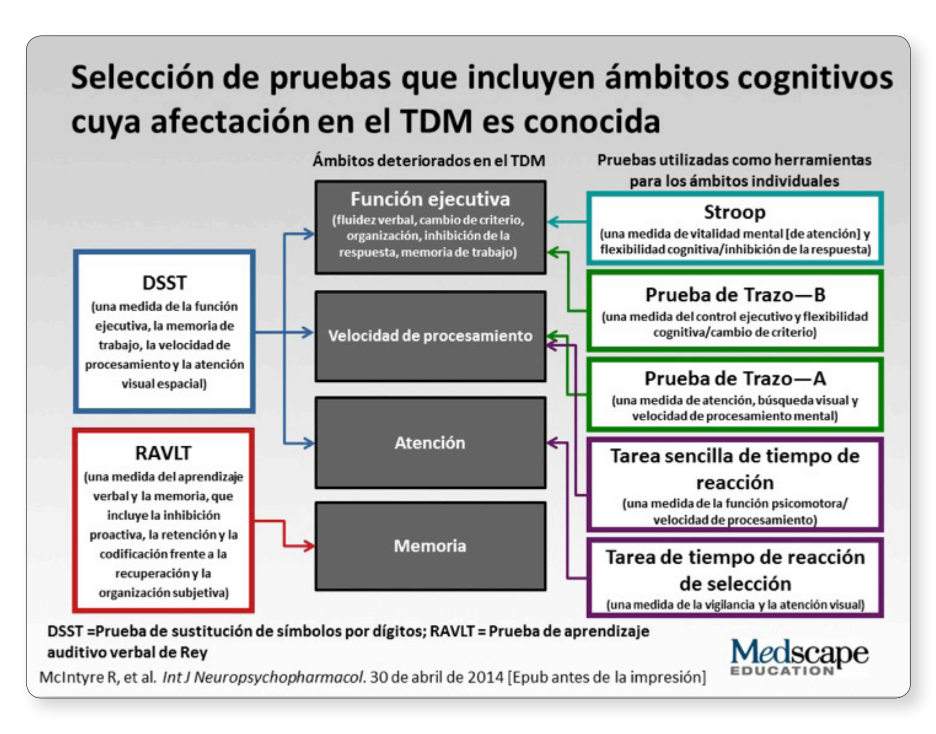
MADRS = Escala de clasificación de la depresión Montgomery-Åsberg

McIntyre R, et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 30 de abril de 2014 [Epub antes de la impresión]

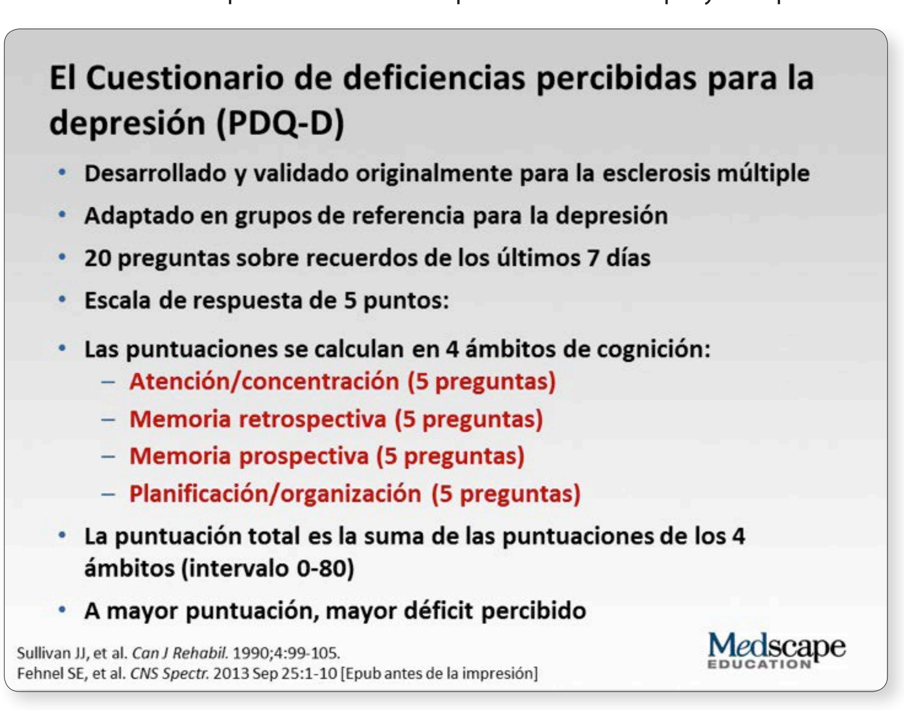
Medscape EDUCATION

¿Qué podemos comentar de las mediciones? La medición es un gran debate que no podemos tratar aquí de forma exhaustiva. En relación directa con este tema en particular, necesitamos herramientas de medición que cumplan con las propiedades psicométricas, y que al mismo tiempo posean una amplitud conceptual adecuada. Entre las propiedades psicométricas se incluyen la fiabilidad, la validez y la sensibilidad al cambio. Amplitud conceptual significa que sea una herramienta que evalúe los ámbitos que habitualmente se observan en pacientes con depresión. Dadas las propiedades psicométricas que acabo de enumerar y la amplitud de la descripción que deseamos, la HAM-D17 y la Escala de clasificación de la depresión Montgomery-Åsberg (MADRS) de 10 preguntas no son suficientes. No son adecuadas.

¿Qué ocurre con otras herramientas de cribado para los déficits cognitivos con las que estamos familiarizados, como el Miniexamen del estado mental o la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA)? También son insuficientes para lo que estamos buscando.



Las herramientas que se muestran en esta diapositiva, con las que algunos de ustedes estarán muy familiarizados y quizás otros no tanto, cumplen los criterios que estamos buscando: propiedades psicométricas y adecuada amplitud conceptual. La Prueba de sustitución de símbolos por dígitos (DSST) y la Prueba de aprendizaje auditivo y verbal de Rey (RAVLT) utilizan los 4 ámbitos principales denominados "cognición fría": la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria. Otras herramientas, que quizás algunos de ustedes conozcan, son la Prueba de Stroop (congruente e incongruente), las pruebas de Trazo A y B, y las 2 pruebas diferentes de tiempo de reacción: Tiempo de reacción simple y Tiempo de reacción de elección.



De acuerdo con nuestras expectativas de contar con suficientes propiedades psicométricas y un adecuada amplitud conceptual, una prueba de autoinforme de cognición, el Cuestionario de las deficiencias percibidas (PDQ), cumplía dichos criterios. Se desarrolló en el área de la esclerosis múltiple y ya se ha utilizado en varios ensayos clínicos sobre el TDM. Hay diferentes versiones. La versión de 20 preguntas utiliza 4 ámbitos importantes para esta población: la memoria prospectiva y retrospectiva, la planificación y organización, la atención y la concentración.

La escala del PDQ-D de 5 preguntas

Las siguientes preguntas describen los problemas que las personas pueden tener con la memoria, la atención o la concentración. Marque con un círculo la mejor respuesta según su experiencia en los últimos 7 días.

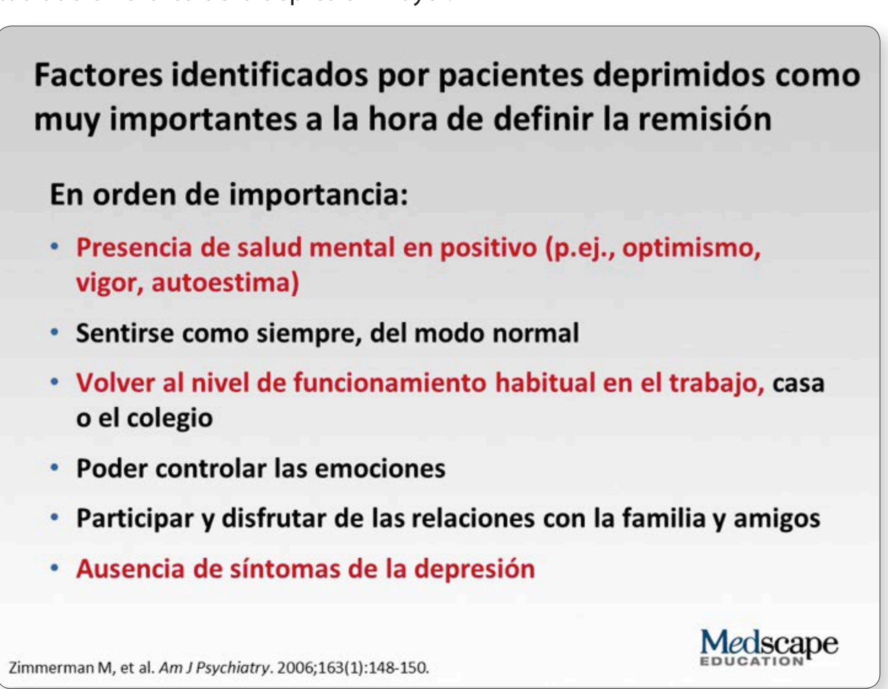
Durante los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia	Nunca en los últimos 7 días	Casi nunca (1 o 2 veces)	Algunas veces (3-5 veces)	A menudo (aprox. 1 vez al día)	Muy a menudo (más de 1 vez al día)
ha tenido problemas para organizar las cosas?	0	1	2	3	4
ha tenido problemas para concentrarse en lo que estaba leyendo?	0	1	2	3	4
se ha olvidado de una cita, si no lo ha consultado?	0	1	2	3	4
se ha olvidado de lo que ha hablado después de una conversación telefónica?	0	1	2	3	4
cree que su mente se ha quedado totalmente en blanco?	0	1	2	3	4
Añada la puntuación en cada columna:					

PUNTUACIÓN TOTAL: ____________

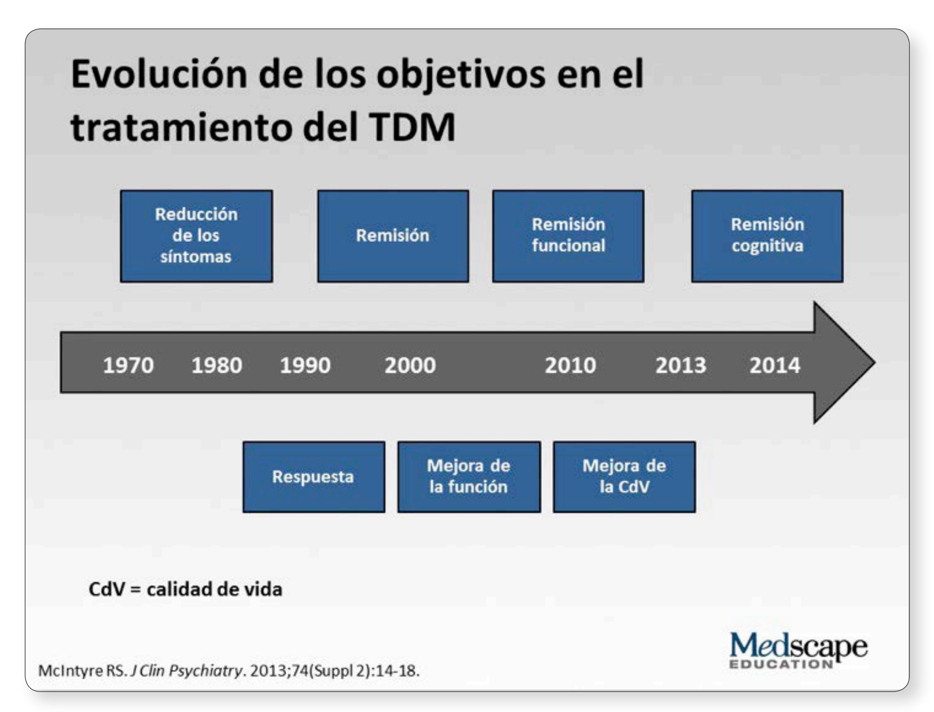
Medscape EDUCATION

Fehnel SE, et al. *CNS Spectr.* 25 de septiembre de 2013 [Epub antes de la impresión]

Como vivimos en un mundo de *tweets* y *wikis*, todo el mundo quiere que las cosas sean breves. Hay una versión de 5 preguntas del PDQ, que es más eficaz y a la vez no pierde mucho en cuanto a la amplitud conceptual de las propiedades psicométricas que deseamos. Está siendo estudiado en el área de la depresión mayor.



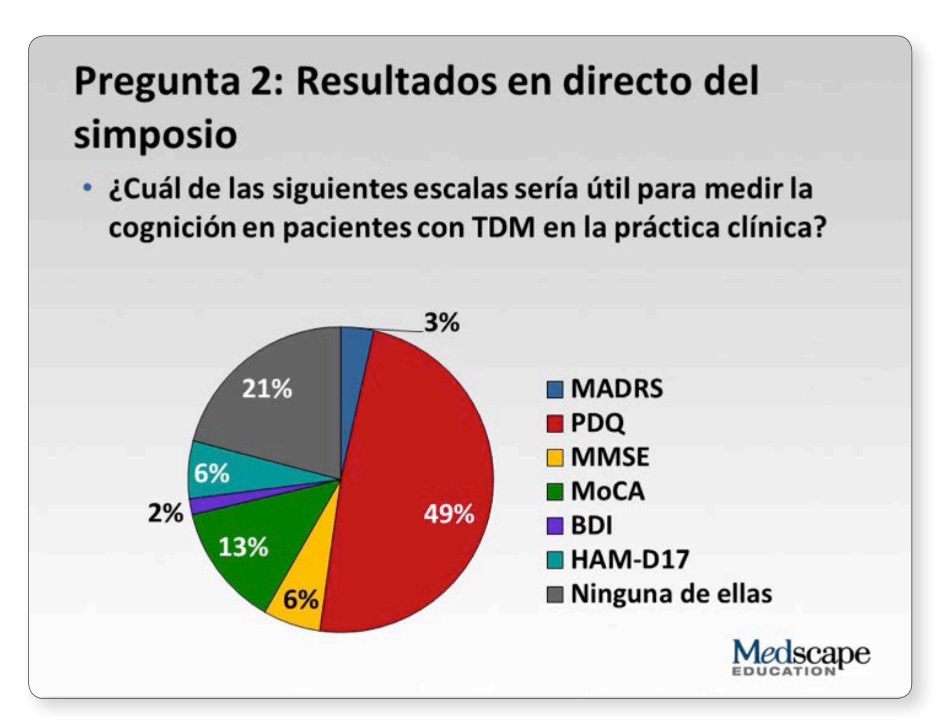
Existe otro motivo muy importante por el que queremos incluir las clasificaciones subjetivas de la cognición, ya que, conceptualmente, evalúan un área de la cognición solapada, aunque discreta, con las áreas que evaluamos mediante nuestras medidas objetivas. El otro motivo para incluir las medidas subjetivas es más conocido por el acrónimo en inglés PRO (*patient-reported outcomes*), es decir, resultados notificados por el paciente. Lo hemos aprendido de nuestra experiencia clínica y se ha reflejado perfectamente en los datos empíricos disponibles. Cuando preguntamos a los pacientes de qué modo definen la recuperación de la depresión, o de modo más general, qué es lo que esperan que les aporten los tratamientos que se les ofrecen, probablemente situarán el alivio sintomático en general en un lugar muy inferior de la lista. Los pacientes dan prioridad a la salud en positivo y no solo a la eliminación de la psicopatología. El ámbito de la salud en positivo al que se refieren es una fusión del funcionamiento, "sentirme yo mismo otra vez" y tener la capacidad de disfrutar de experiencias positivas. En conjunto, se trata de un ámbito que puede entenderse desde un conjunto de rasgos cognitivos más amplio.



A modo de resumen, el TDM es un trastorno multidimensional del cerebro. Nuestro enfoque se basa en el ámbito de la cognición. Además de informar sobre los déficits comunes, ahora hemos replicado los datos clínicos en poblaciones dispares e indican que los déficits cognitivos explican el deterioro en el funcionamiento en un porcentaje considerable de las personas con TDM. Esta observación nos impulsa a una cierta evolución en los objetivos terapéuticos para incluir, y no dejar de lado, la remisión sintomática junto a la mejora cognitiva en nuestros objetivos terapéuticos generales en el tratamiento de estos pacientes.



Teniendo en cuenta todo lo que hemos visto, podemos acabar con una pregunta para la audiencia. ¿Cuál de las siguientes escalas sería útil para medir la cognición en pacientes con TDM en la práctica clínica? ¿Sería MADRS, PDQ, el Miniexamen del estado mental, MoCA, el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la HAM-D17, o ninguna de ellas?



Estoy de acuerdo con la respuesta de la audiencia. Les doy las gracias y doy paso de nuevo al Profesor Goodwin.

Dr. Goodwin: Gracias, Roger. Es un placer dar la bienvenida a David Nutt, que nos hablará sobre el abordaje cognitivo de la depresión haciendo especial hincapié en las opciones de medicamentos disponibles actualmente y en la farmacología.

Parte 3: Tratamiento de la cognición y la depresión en el trastorno depresivo mayor



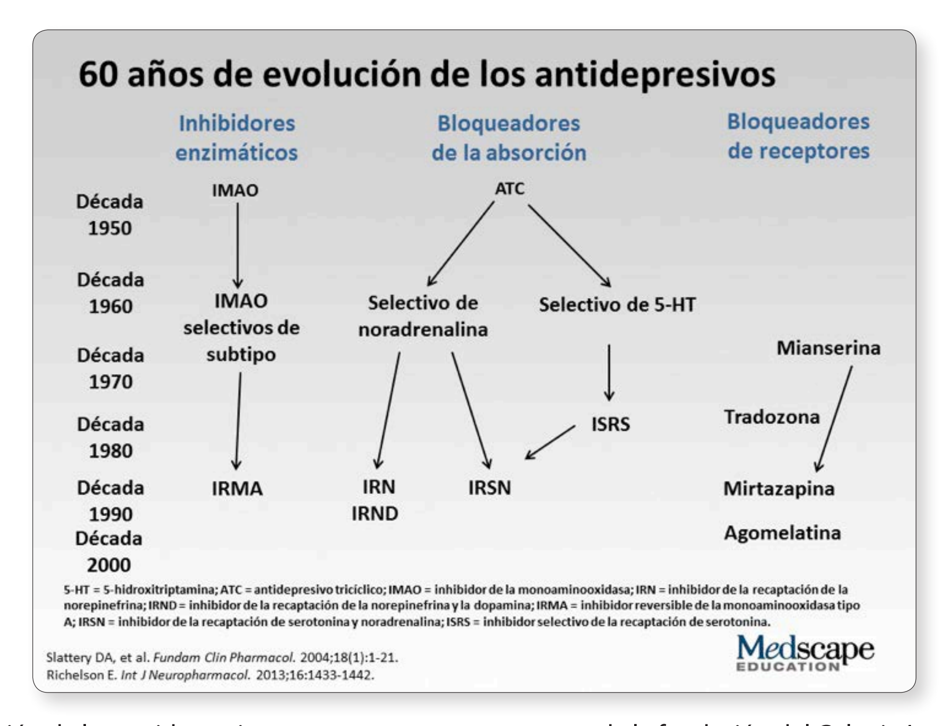
Dr. David J. Nutt, PhD: Gracias, Guy. Voy a hablar sobre la farmacología de los antidepresivos y compartiré con todos ustedes casi toda la bibliografía de que disponemos, que no es mucha, sobre lo que sabemos acerca de la base neuromecánica para cambiar la cognición con los antidepresivos.

Declaración de conflicto de intereses

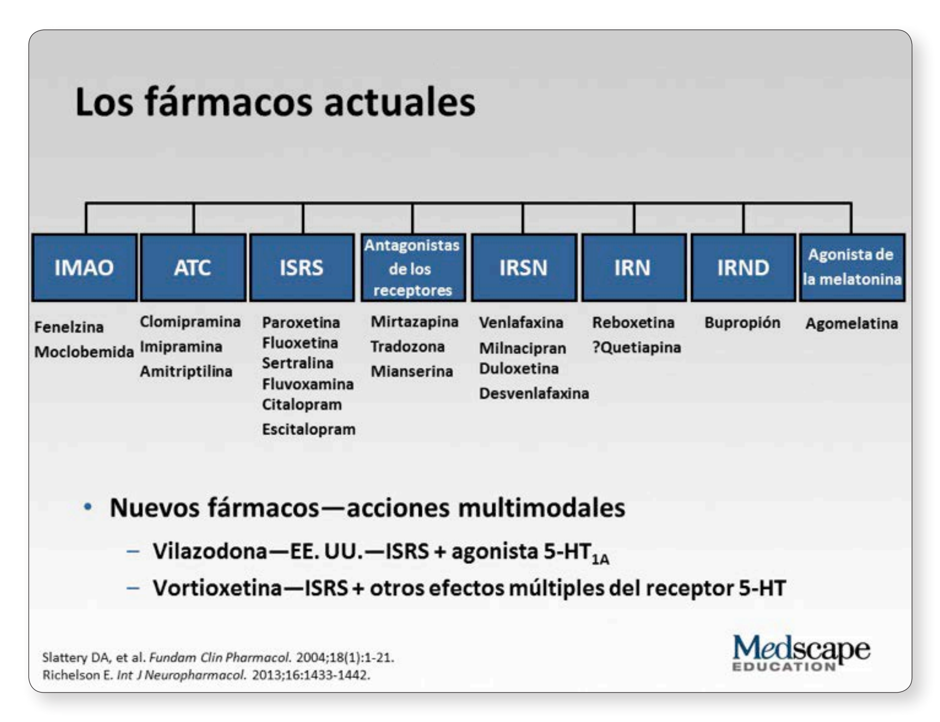
- Para ver la declaración de conflicto de intereses completa, consulte el enlace Facultativos y declaración de la página de inicio del programa.

Medscape EDUCATION

Sobre la declaración de conflicto de intereses, consulte la sección Información sobre el autor/facultativos y declaración de conflicto de intereses.



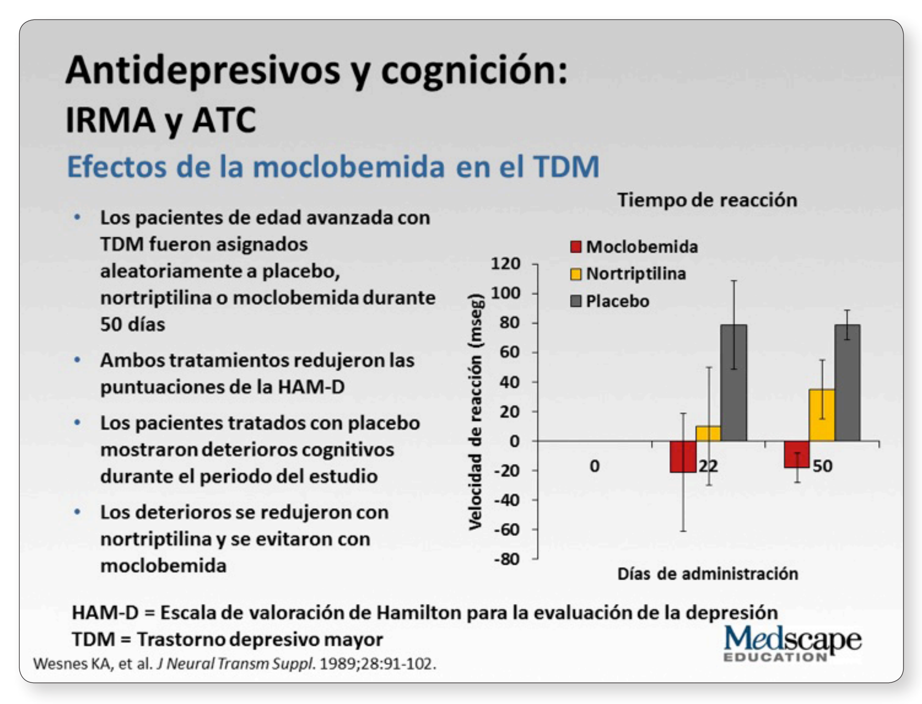
La historia de la evolución de los antidepresivos se remonta a un poco antes de la fundación del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología. Los primeros antidepresivos fueron los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), que fueron descubiertos de forma casual alrededor de 1952. En el diagrama de la diapositiva se muestran las 3 vías mediante las cuales se puede aliviar la depresión: (1) fármacos que bloquean la enzima monoaminooxidasa, de los cuales hay 2 tipos; (2) fármacos que bloquean la absorción o la recaptación de aminas, en particular la noradrenalina, la serotonina, y, en menor medida, la dopamina; y (3) los fármacos que bloquean los receptores que regulan la función de las neuronas de liberación de aminas para potenciar la actividad de la serotonina o la noradrenalina. Desde esta perspectiva, podemos observar que aunque en la actualidad contamos con una gran variedad de fármacos con objetivos relativamente distintos, en todos los ámbitos, todos actúan mediante el cambio del funcionamiento de las aminas.



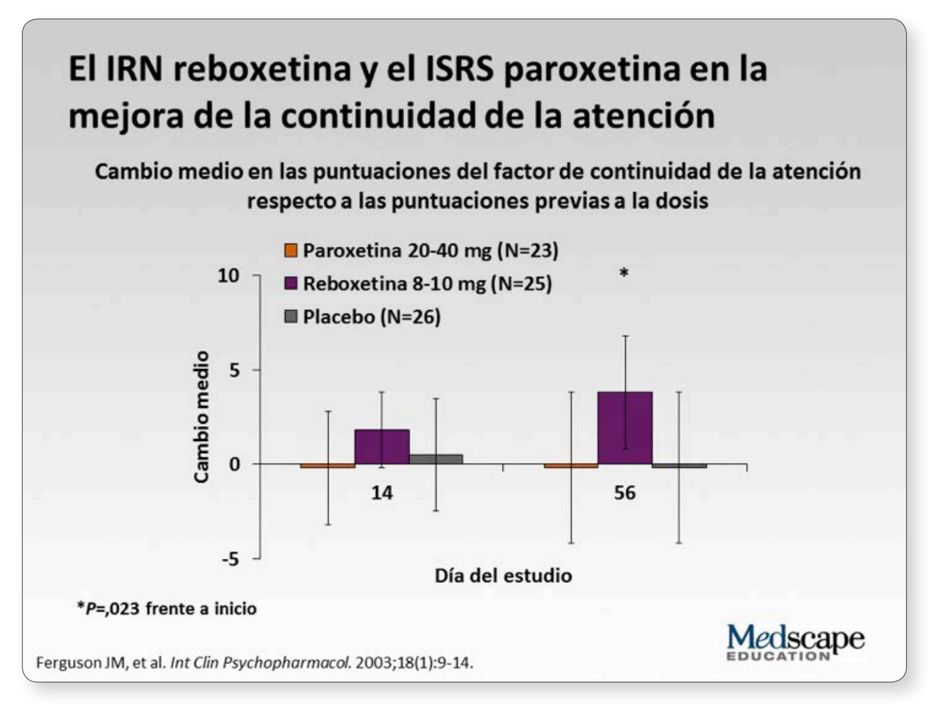
Los IMAO fenelzina y moclobemida probablemente actúan mediante el aumento combinado de la norepinefrina, la serotonina y posiblemente la dopamina. La moclobemida tal vez tenga menos efecto sobre la serotonina que los IMAO más antiguos. Los tricíclicos poseen una mezcla de efectos serotonérgicos y noradrenérgicos, en función del medicamento. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son claramente serotonérgicos. El fármaco mirtazapina, de acción sobre los receptores, tiene como efecto principal aumentar la norepinefrina y efectos secundarios sobre la serotonina. También tiene algunos efectos deseados, y a veces no deseados, sobre los receptores de la histamina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) potencian la serotonina y la norepinefrina. Los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina (IRN) son fármacos que primaria y predominantemente actúan sobre la recaptación de la norepinefrina y, por tanto, potencian la norepinefrina sináptica. Los IRND son los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina: el bupropión es el único fármaco de esta clase en la actualidad. Disponemos también del fármaco más reciente en su clase, la agomelatina, que es un agonista de la melatonina con actividad en algunos subtipos del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT). En la actualidad, no tenemos del todo claro si esas 2 acciones son necesarias para la eficacia clínica, pero sin duda existe un componente serotonérgico.

Hay un par de nuevos fármacos disponibles en los Estados Unidos y que en la actualidad no se utilizan mucho en Europa. Se trata de la vilazodona, que es un ISRS y agonista del receptor 5-HT$_{1A}$ parcial, y la vortioxetina, que es un ISRS, pero con una acción diferente en un cierto rango de receptores de la serotonina. Dado que estos fármacos tienen tanto propiedades bloqueantes y de recaptación como propiedades de acción sobre los receptores, ahora se denominan "multimodales".

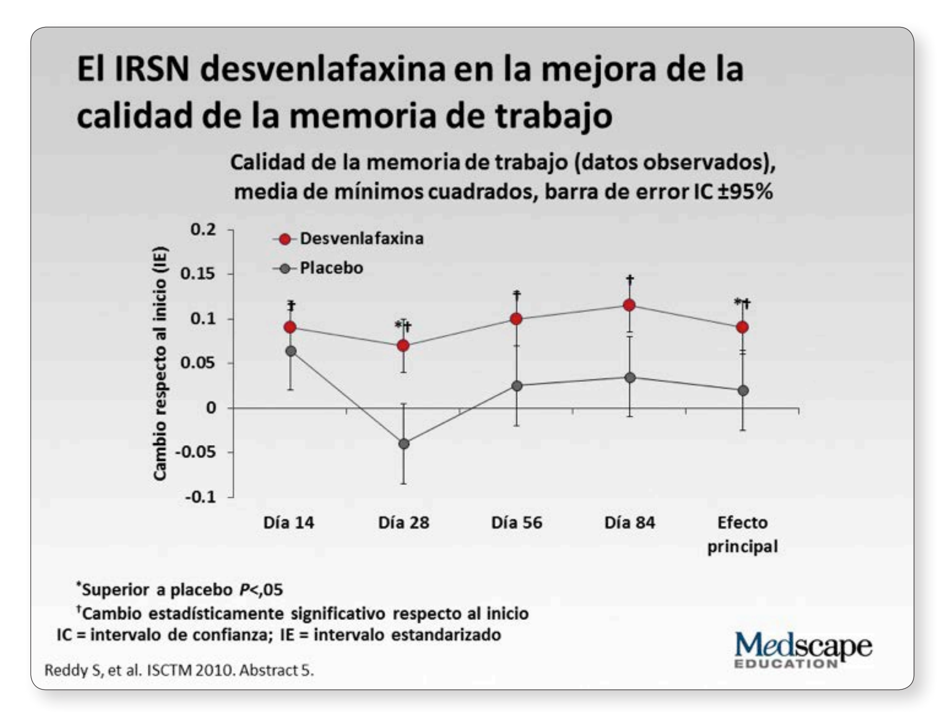
Si nos fijamos en lo que sabemos sobre los antidepresivos respecto a la cognición, nos damos cuenta de que no contamos con mucha información. El objetivo principal en el desarrollo de antidepresivos ha sido mejorar el estado de ánimo y la cognición. Aunque la cognición ha sido un aspecto muy importante de la depresión, no se ha estudiado en profundidad y, de hecho, nunca ha sido un objetivo importante en los estudios farmacológicos.



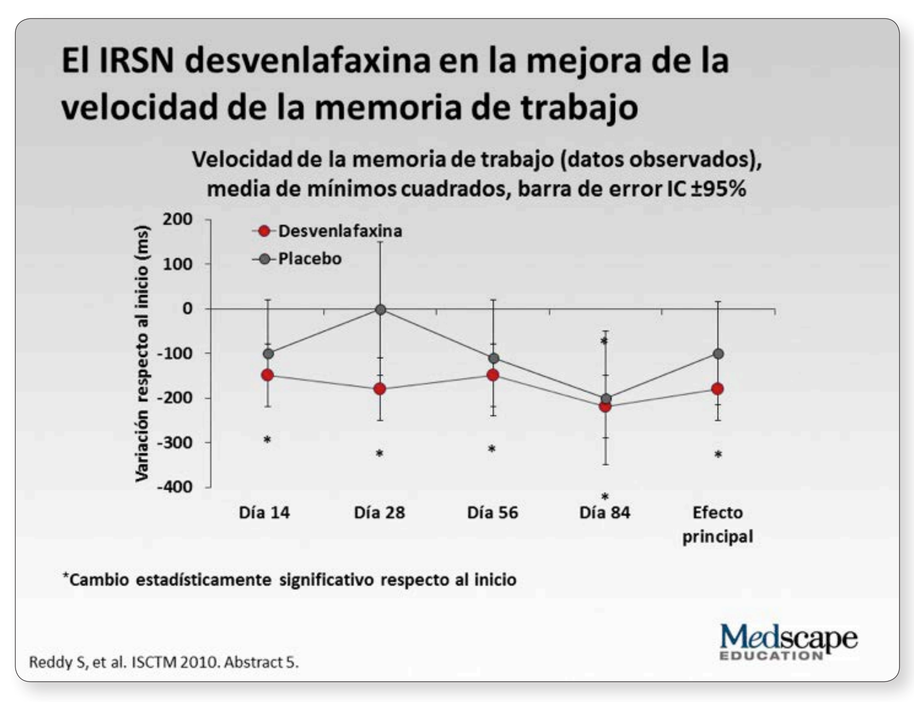
No obstante, aunque pocos, hay algunos estudios sobre este tema. Uno de los primeros se basó en los efectos de la moclobemida. Se examinó el tiempo de reacción de selección, que es una tarea sencilla de atención y reacción. Como se muestra en la diapositiva, los sujetos que recibieron placebo empeoraron durante el transcurso del tratamiento, mientras que los tratados con moclobemida (barras rojas) mostraron alguna mejoría. La nortriptilina tuvo un efecto intermedio. No estamos seguros de cual es su mecanismo, pero es probable que sea una mejora de la función noradrenérgica central, posiblemente un aumento en la función de la dopamina.



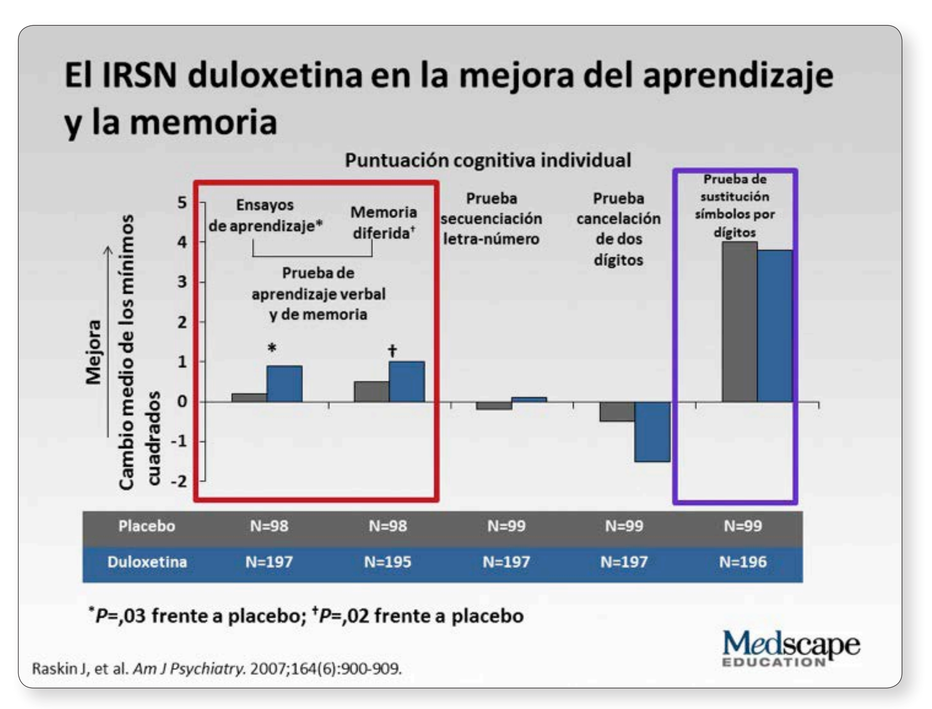
También se ha realizado una comparación de un fármaco selectivo de la norepinefrina, la reboxetina, un fármaco selectivo de la serotonina, la paroxetina, y placebo. Se utilizó una escala compuesta en la que se analizaron diferentes medidas de atención. El único fármaco que se diferenció del placebo fue la reboxetina, que mejoró la actividad. Hay gran cantidad de bibliografía que indica que el papel de la norepinefrina es fundamental respecto a los procesos de atención en la corteza prefrontal.[4] A continuación, se muestran los datos clínicos que lo respaldan.



La desvenlafaxina es el primer y principal metabolito de la venlafaxina y, al igual que el compuesto original, es un IRSN. En la diapositiva se muestra cómo la desvenlafaxina mejoró la calidad de la memoria de trabajo durante todo el transcurso de un ensayo clínico, con un beneficio significativo respecto al placebo en los puntos temporales a partir del día 14. De nuevo, tenemos más datos clínicos que corroboran que los antidepresivos pueden mejorar la función cognitiva.

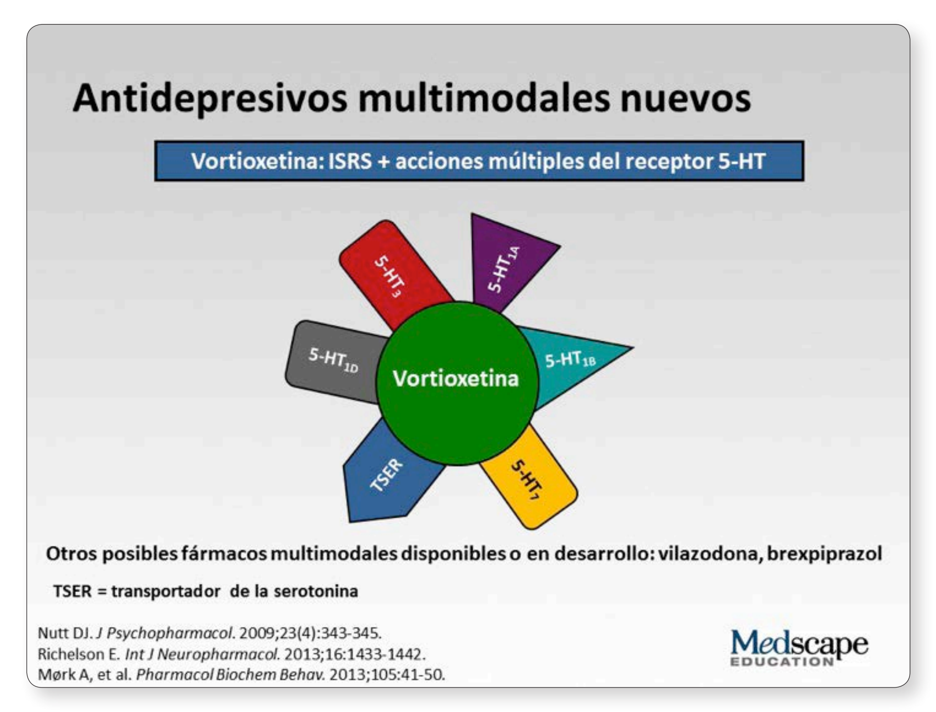


Lo que no queda claro es si se trata de un papel funcional noradrenérgico o serotonérgico, dado que la desvenlafaxina actúa sobre ambos. Aunque con un efecto menos uniforme, la desvenlafaxina también mejoró la velocidad de la memoria de trabajo. Con esto disponemos de un grupo inicial de datos clínicos que sugiere que los antidepresivos pueden tener efectos positivos en la cognición.



Recientemente se estudió el otro IRSN comúnmente utilizado, la duloxetina, que está más equilibrado respecto a la norepinefrina y a la serotonina que la venlafaxina y la desvenlafaxina, que son más serotonérgicos. La duloxetina es un IRSN equilibrado y se estudió en este ensayo, así como en otros más actuales, en cuanto a la cognición, el aprendizaje y la memoria.

A la izquierda de la diapositiva se encuentra la RAVLT, la Prueba de Aprendizaje Auditivo y Verbal que ha mencionado Roger McIntyre. A la derecha está la DSST. Aunque con la duloxetina no se observaron diferencias respecto al placebo en la DSST, sí que se observaron en la RAVLT. Los participantes aprendieron la tarea de modo más rápido y la retuvieron mejor en comparación con el placebo.



Esto es la vortioxetina, un nuevo antidepresivo diseñado para ser un ISRS con actividad añadida del receptor serotonérgico. En la diapositiva se muestra la actividad y la propiedad bloqueante de la recaptación de serotonina sobre otros receptores. Si el receptor está identificado con un cuadrado o rectángulo significa que es un antagonista. La vortioxetina es un potente antagonista de 5-HT_3. Cuando la terapia es eficaz con el transportador de la serotonina, se bloquean todos los receptores de 5-HT_3. Creemos que esto contribuye a reducir las náuseas y posiblemente los efectos secundarios sexuales observados con este fármaco.[5] Además, puede beneficiar la cognición: cuando se estaban desarrollando los primeros antagonistas de 5-HT_3 hace 20 años, mostraron cierta eficacia en modelos animales a la hora de mejorar la memoria.[6,7] La vortioxetina posee una amplia farmacología que aborda un buen rango de receptores de 5-HT. Es un antagonista 5-HT_{1D} y un agonista del receptor 5-HT_{1A} parcial. Posiblemente también es un agonista inverso del receptor 5-HT_{1B}. También es un antagonista de los receptores de 5-HT_7. El objetivo de desarrollar un fármaco como este fue intentar mejorar los efectos de la recaptación de serotonina, eliminando algunos de los efectos secundarios, y mejorar la actividad funcional en diferentes partes del cerebro. Parece ser que se ha conseguido.

Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de la vortioxetina sobre el proceso cognitivo y señales RMf BOLD en pacientes en remisión y en el grupo de control

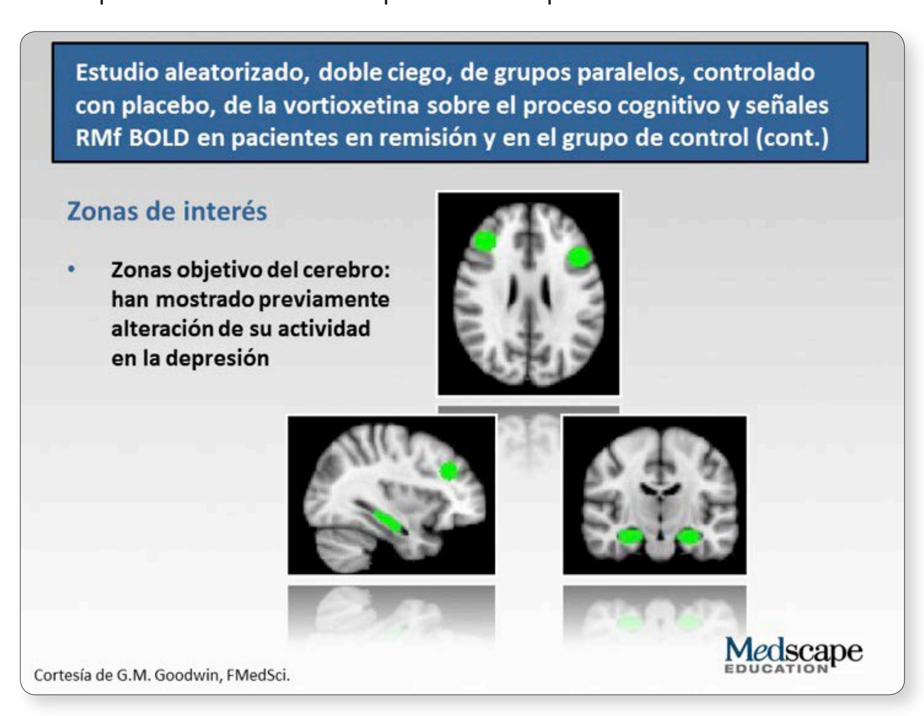
- La vortioxetina redujo los informes subjetivos de las dificultades cognitivas
  - Mejora del rendimiento en una prueba estándar de las funciones ejecutivas (TMT-A/B)
  - Los efectos parecen ser equivalentes entre los participantes del grupo de control y en remisión
- Los participantes en remisión notificaron un nivel significativamente mayor de dificultades cognitivas subjetivas
  - Seleccionados basándose en la disfunción cognitiva percibida
  - El rendimiento de los participantes en remisión no varió respecto a los del grupo de control en las mediciones basadas en tareas de la función cognitiva
  - Demandas de rendimiento inducido por las tareas

BOLD = Dependencia del nivel de oxígeno sanguíneo; RMf = resonancia magnética funcional; TMT = Prueba del trazo

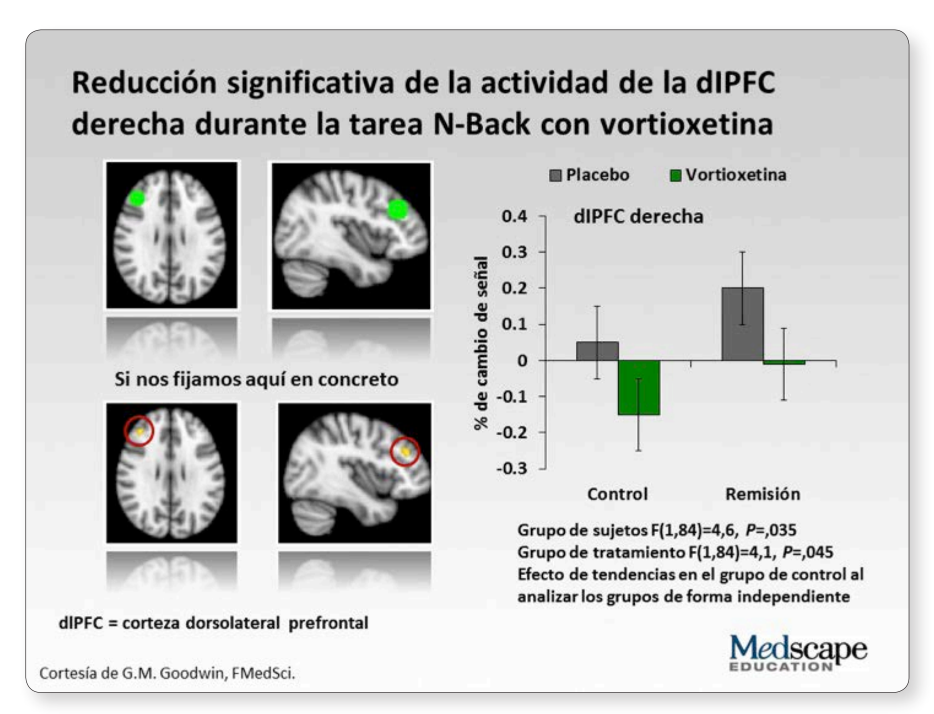
Medscape EDUCATION

Cortesía de G.M. Goodwin, FMedSci.

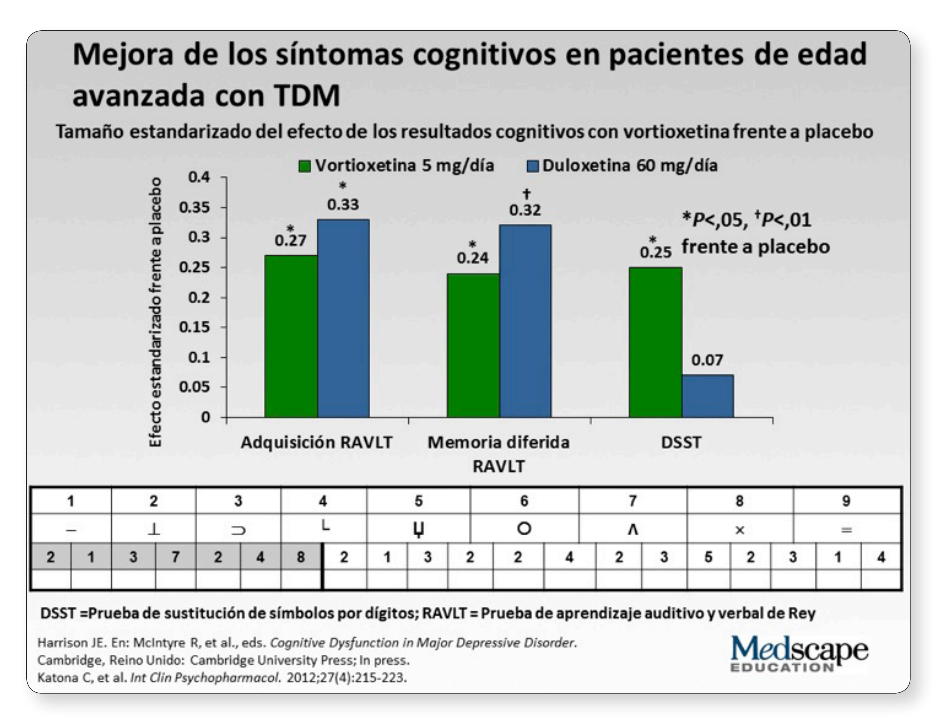
A continuación, voy a mostrarles un estudio del grupo de Guy Goodwin que proporciona datos clínicos sobre cómo la vortioxetina potencia las capacidades del cerebro, lo que hace que este, de alguna manera, sea más eficaz a la hora de realizar tareas cognitivas difíciles. El estudio se llevó a cabo en pacientes deprimidos recuperados y se compararon con grupos de control emparejados por edad y sexo, tratados con vortioxetina, y sometidos a una serie de tareas para examinar diferentes aspectos de la función cognitiva mediante una resonancia magnética funcional (RMf). Se pudo analizar la actividad del fármaco sobre la tarea y medir la cantidad necesaria de actividad cerebral que los individuos tenían que desarrollar para llevar a cabo dichas tareas.



Dado que no disponemos de mucho tiempo, me voy a centrar solo en una de las tareas de función ejecutiva, denominada tarea N-back. Se trata de una tarea muy difícil en la que las personas tienen que recordar 1, 2 o 3 números anteriores de una lista continua de números. Cuanto más anterior es el número a recordar, mayor es la dificultad de la tarea. La tarea N-back está bien establecida como una tarea para activar la corteza dorsolateral prefrontal y también el hipocampo en los estudios de RMf.[8]



En esta diapositiva se muestran los datos clave de este experimento. Si nos fijamos en el área dorsolateral prefrontal del cerebro, necesaria para realizar esta tarea de manera óptima, el grado de activación es diferente tanto en los voluntarios como en los pacientes cuando están en tratamiento con vortioxetina, comparados con el placebo. La actividad cerebral de los pacientes es mayor al realizar esta tarea. La tarea se equilibró para que no fuera demasiado difícil para los pacientes y se dieran por vencidos, ya que a menudo los pacientes no pueden alcanzar 3 números anteriores, porque es demasiado difícil. Los investigadores equilibraron la dificultad de la tarea para que todos los pacientes pudieran realizarla adecuadamente. Los pacientes completaron la misma tarea que los grupos de control, pero los que estaban tomando placebo necesitaron una actividad mayor. Hay una mayor actividad cerebral en estas regiones para alcanzar el mismo nivel de rendimiento, lo que encaja con la experiencia subjetiva de los pacientes, es decir, que son capaces de hacer las cosas, pero les resulta mucho más difícil. La vortioxetina mejoró el rendimiento pero también disminuyó la actividad cerebral necesaria para ello: el cerebro fue más eficaz al realizar la tarea. Esto es lo que se espera que haga un potenciador cognitivo.



1	2	3	4	5	6	7	8	9
–	⊥	⊃	∟	Ų	O	Λ	×	=

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	2	4	2	3	5	2	3	1	4

También disponemos de datos procedentes de ensayos clínicos en los que se ha probado la vortioxetina en estas tareas cognitivas, como la DSST, que se muestran en la parte inferior de la diapositiva. Cuando se muestra un número, hay que poner una forma que esté relacionada con ese número. También se probó en la RAVLT, la tarea de aprendizaje auditivo y verbal. El objetivo del estudio era comparar la vortioxetina con la duloxetina activa de referencia en estas 2 tareas. Tal como he mencionado anteriormente, se ha demostrado que la duloxetina es mejor que el placebo en la RAVLT, pero no se observa ninguna diferencia respecto al placebo en la DSST. En este estudio en el que se comparan todos los fármacos con el placebo, la vortioxetina y la duloxetina son comparables en la RAVLT, mientras que los pacientes con vortioxetina tuvieron un rendimiento significativamente mejor que los pacientes con duloxetina en la DSST. Pudieron completar mejor una tarea en un tiempo determinado y fueron más rápidos y precisos a la hora de realizarla.

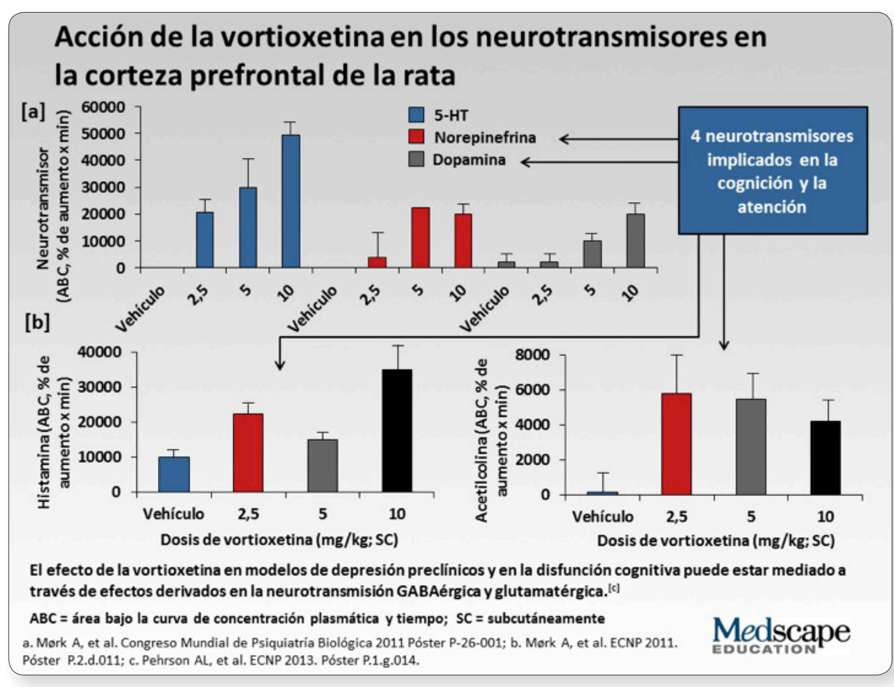
¿Cómo consiguen estos resultados los fármacos antidepresivos?

- Teorías:
  - Aumento de la noradrenalina
  - Aumento de la 5-HT
  - Aumento de la dopamina
  - Aumento de la acetilcolina
  - Aumento de la histamina
- ¿Todas las anteriores?

Medscape EDUCATION

¿Cómo consiguen esto los antidepresivos? Les acabo de dar algunas pistas, pero en realidad no sabemos la respuesta. Sabemos que es probable que la norepinefrina esté implicada, por lo que sabemos de los estudios realizados con animales.[4] Es posible que el 5-HT desempeñe algún tipo de papel en la cognición. Es posible que al aumentar el 5-HT, paradójicamente, se obstaculice la cognición a través de efectos secundarios, como la desactivación de la función de la dopamina. Al mejorar la función de la dopamina, es probable que mejore la atención y la motivación. Sabemos que la acetilcolina está muy relacionada con la consolidación de la memoria. La histamina es un transmisor que normalmente bloquea los fármacos que utilizamos, pero contamos con algunos datos clínicos que demuestran que el aumento de la función de la histamina en el cerebro está relacionado con la excitación y la atención.[4,9]

Es posible que todos estos diferentes neurotransmisores estén implicados en diferentes aspectos de la cognición. Uno de los retos de la psicofarmacología para la próxima década será discernir cuáles de estas tareas en este rango específico son importantes.



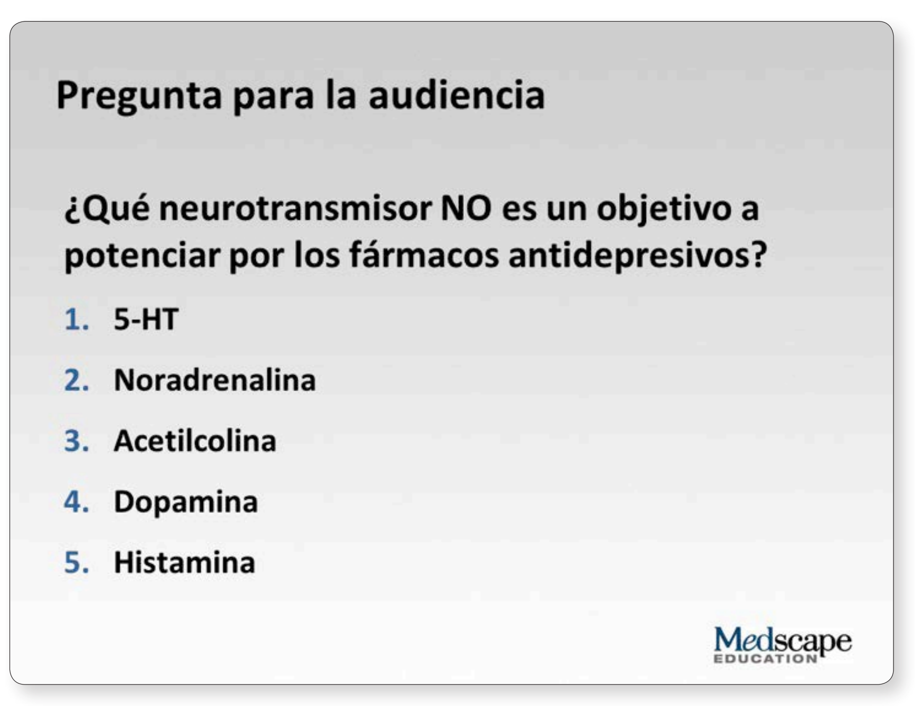
La vortioxetina, a través de su acción multimodal, tiene un efecto muy amplio en diferentes neurotransmisores. Esta diapositiva es complicada, pero mi intención es mostrar todos los datos juntos. El 5-HT es de color azul. Tal como se espera, la vortioxetina potencia el 5-HT porque bloquea la recaptación del 5-HT. A pesar de que no afecta directamente la recaptación de la norepinefrina, aumenta la norepinefrina en la corteza frontal. En un rango mayor de dosificación, también tiene efectos sobre la dopamina. Quizás lo más sorprendente es que también tuvo efectos sobre la histamina y la acetilcolina. Creo que esto no se predijo en la farmacología original del fármaco, ya que se trata de un campo que todavía se encuentra en sus primeras fases en cuanto a la comprensión de cómo actúan los agentes serotonérgicos en la función prefrontal. Existe un amplio perfil de potenciación de varias aminas, y es probable que cada una de ellas desempeñe un papel en los aspectos de la función cognitiva, como la atención o la concentración, y también el aprendizaje.

Conclusiones

- **Los 4 neurotransmisores principales implicados en la función cognitiva son: la noradrenalina, la dopamina, la histamina y la acetilcolina**
- **Los primeros estudios con el IRMA moclobemida y el ATC nortriptilina mostraron un efecto sobre el deterioro cognitivo**
- **El IRN reboxetina y los IRSN desvenlafaxina y duloxetina también han mostrado mejoras en la cognición**
- **El nuevo antidepresivo multimodal vortioxetina es un ISRS con acciones múltiples del receptor 5-HT. Tiene una eficacia antidepresiva similar a los antidepresivos convencionales y muestra efectos beneficiosos en las mediciones de la cognición**

Medscape EDUCATION

Para concluir, no cabe duda de que, sobre al menos 4 diferentes neurotransmisores, hay datos clínicos de su implicación en la función cognitiva: la noradrenalina, la dopamina, la histamina y la acetilcolina. Disponemos de datos clínicos de los primeros estudios que demuestran que los fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico tienen un cierto impacto en los aspectos de la función cognitiva, como el tiempo de reacción y la memoria de trabajo. En la actualidad contamos con este nuevo antidepresivo multimodal, la vortioxetina, que tiene un perfil receptor que parece potenciar varios de estos neurotransmisores. Esto es coherente con los datos clínicos que demuestran que también mejora al menos 2 tareas de la función cognitiva.



Para comprobar que todos ustedes tienen activados los receptores de la histamina de forma adecuada, les voy a formular una pregunta. ¿Cuál de estos neurotransmisores *no* es un objetivo para el efecto antidepresivo de los fármacos antidepresivos? No se trata de los efectos procognitivos sino de los efectos antidepresivos. Cuatro de ellos están relacionados con efectos que levantan el estado de ánimo, mientras que otro, por lo que sabemos, no está relacionado con el estado de ánimo.



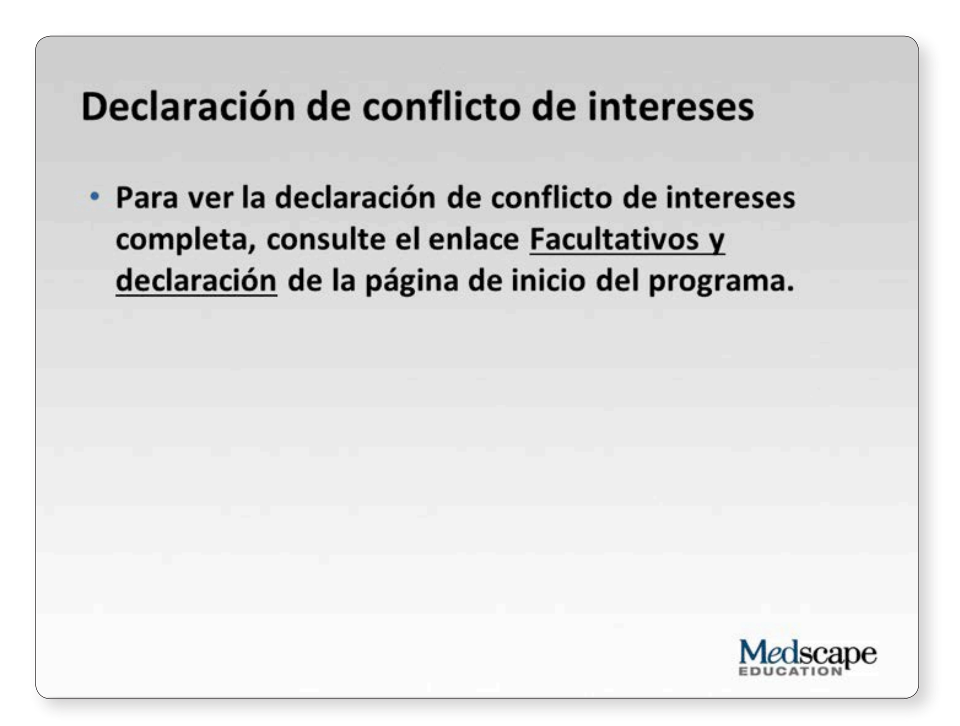
La respuesta era la acetilcolina ya que, por lo que sabemos, si se aumenta la acetilcolina, en realidad se obtiene el efecto contrario. Existen algunos datos clínicos que demuestran que la acetilcolina tiene una función prodepresiva.[10] Muchos de ustedes piensan que la histamina no desempeña ningún papel en la depresión. Podemos tratar este tema más adelante, ya que es un aspecto bastante importante y una pregunta interesante que hay que responder. Gracias.

Dr. Goodwin: Gracias, David. A continuación, Ray Lam nos va a introducir un poco más en las opciones terapéuticas relacionadas con la mejora cognitiva en la depresión mayor.

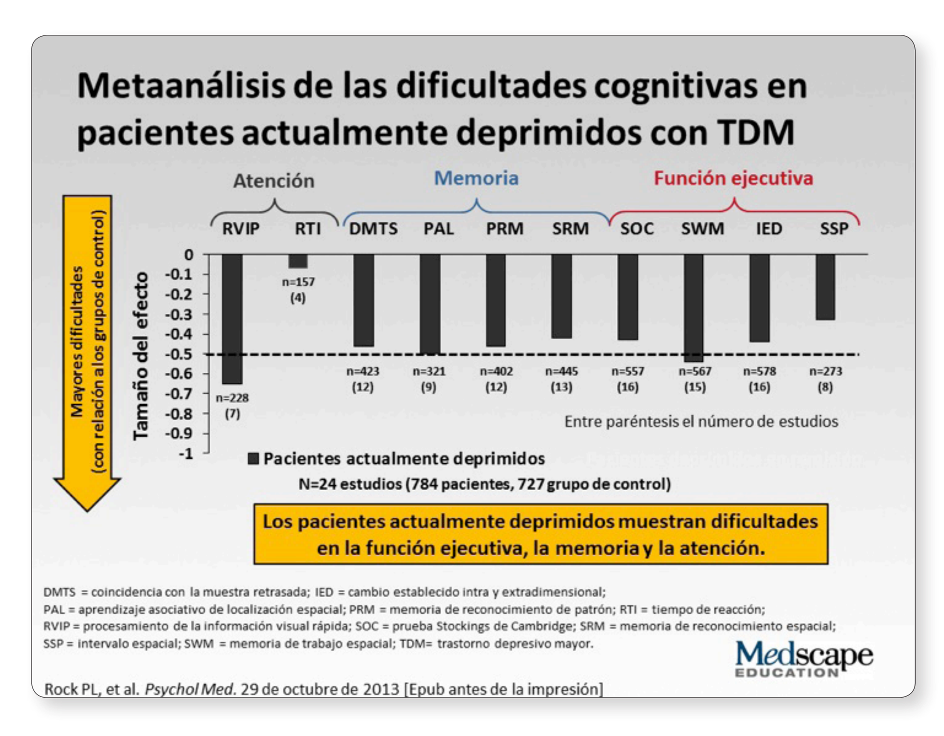
Parte 4: Opciones terapéuticas para abordar el deterioro cognitivo de pacientes con trastorno depresivo mayor



Dr. Raymond W. Lam, FRCPC: Gracias, Profesor Goodwin. Durante los próximos minutos hablaremos sobres las opciones terapéuticas y, en particular, sobre las medicaciones psicotrópicas y los antidepresivos, y sus efectos en la disfunción cognitiva de las personas con depresión.



Sobre la declaración de conflicto de intereses, consulte la sección Información sobre el autor/facultativos y declaración de conflicto de intereses.



Han oído hablar mucho de los déficits cognitivos y de la importancia que tienen en las personas con depresión. Esta diapositiva es otra ilustración de la importancia de los déficits cognitivos. Se trata de un metaanálisis de 24 estudios que incluye pruebas neuropsicológicas de 784 personas que padecían depresión en ese momento y de 727 sujetos del grupo de control. Los puntos fuertes de este metaanálisis son que utiliza la misma batería de pruebas neuropsicológicas, Batería de pruebas automáticas neurológicas de Cambridge (CANTAB), que se utiliza ampliamente en el campo neuropsicológico.[11] En la figura se muestra el tamaño del efecto, que es la diferencia entre los pacientes deprimidos y los sujetos del grupo de control. Por lo general, un tamaño del efecto de 0,2 es un efecto pequeño, un 0,5 indica un efecto de tamaño mediano y un 0,8 indica un efecto grande. En la mayoría de los índices los tamaños del efecto entre 0,2 y 0,5 se consideran relevantes clínicamente.[12] En este estudio, en todas las pruebas individuales, excepto en la prueba de tiempo de reacción, hubo déficits significativos clínicamente relevantes, en el intervalo de efecto de tamaño mediano, entre los pacientes con depresión aguda y los sujetos del grupo de control. De hecho, aborda todos los ámbitos del funcionamiento cognitivo que nos suelen preocupar más: la función ejecutiva, la memoria y la atención. Creo que está claro que las personas con depresión tienen déficits cognitivos cuando tienen una depresión aguda. En las terapias para la depresión es muy importante tratar esos déficits cognitivos.

Estrategias terapéuticas alternativas para abordar los síntomas cognitivos

Enfoque terapéutico	Influencia en los síntomas emocionales*	Influencia en el deterioro cognitivo*	Trastornos psiquiátricos a los que van dirigidas
Terapia cognitivo-conductual	↑	±	Principalmente depresión (trastornos de ansiedad)
Terapia de rehabilitación cognitiva	±/↑	↑	Principalmente esquizofrenia (depresión)
Terapia electroconvulsiva	↑	↑/±/↓	Depresión mayor
Estimulación magnética transcraneal repetitiva	↑	±/↑	Principalmente depresión (autismo, esquizofrenia)
Farmacoterapia actualmente disponible	↑	↑/±/↓	Esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad
Fármacos mejorados (solos o en combinación con las estrategias anteriores)	↑	↑	Dependiente del mecanismo de acción

* ↑ = mejora; ↓ = empeoramiento; ± = sin cambio marcado

Medscape EDUCATION

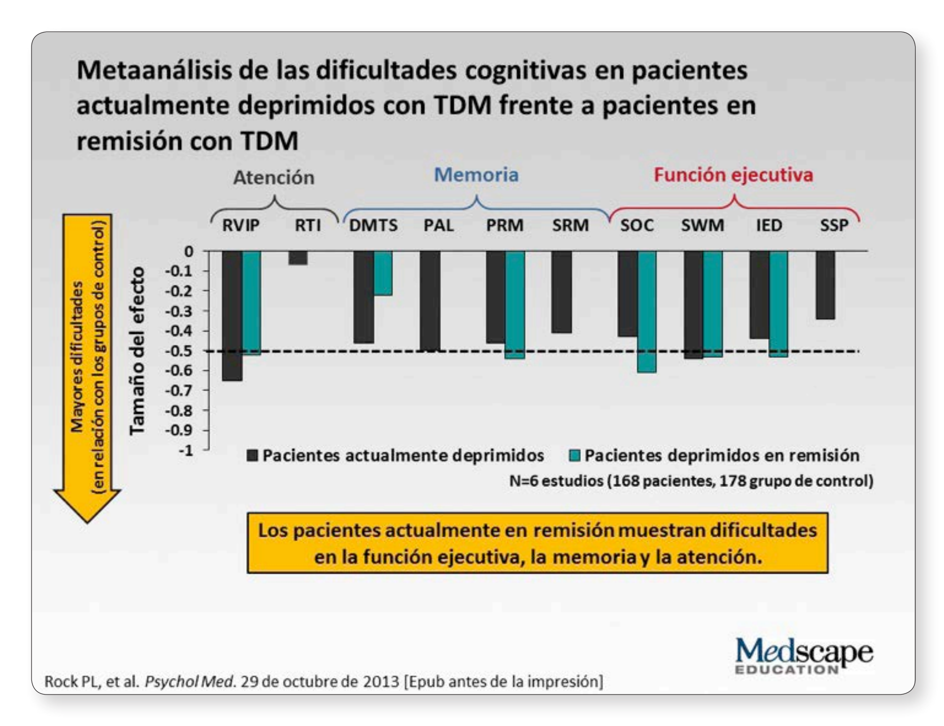
Adaptación de Millan ML, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(2):141-168.

En esta diapositiva se resumen algunos de los tratamientos antidepresivos disponibles y su efecto en los síntomas emocionales, los efectos en los déficits y deterioros cognitivos y el tipo concreto de trastornos psiquiátricos a los que van dirigidos. Si nos centramos solamente en el TDM, sabemos que cualquiera de los tratamientos actuales aborda bastante bien los síntomas emocionales, pero, en cambio, hay efectos inconsistentes en cuanto a los déficits cognitivos observados en las personas con depresión.

Por ejemplo, si nos fijamos en la terapia cognitivo-conductual (TCC), hay pocos estudios que examinen el efecto de la TCC en los déficits neuropsicológicos de las personas con depresión. Respecto a la terapia electroconvulsiva (TEC), los metaanálisis y otros estudios indican que las personas mejoran su funcionamiento cognitivo si la siguen; no obstante, todavía hay pacientes con informes subjetivos de deterioro de la memoria después de la TEC, así como informes de algunos déficits cognitivos.[13,14]

En cuanto a los antidepresivos actualmente disponibles, tal como explicó el profesor Nutt, en general, se observa una mejora en el funcionamiento cognitivo después de un tratamiento antidepresivo. Sin embargo, algunos estudios no reflejan estas mejoras. También sabemos que algunos antidepresivos pueden empeorar la función cognitiva, principalmente a través de efectos como los efectos secundarios anticolinérgios y los efectos sedantes.[15]

Creo que es importante buscar nuevos fármacos mejorados que actúen sobre los síntomas emocionales y los déficits cognitivos observados en la depresión, dado que no contamos con fármacos lo suficientemente eficaces que traten ambos ámbitos.



En esta diapositiva se muestra el mismo metaanálisis en cuanto a los déficits cognitivos en personas con depresión aguda. En este metaanálisis, los investigadores también analizaron estudios de pacientes que habían experimentado una remisión completa de los síntomas depresivos. Se descubrió que, incluso en los pacientes en remisión, todavía existen déficits cognitivos demostrables en comparación con los sujetos del grupo de control. De hecho, algunos de estos estudios mostraron efectos incluso mayores que los encontrados en pacientes agudos. Cabe destacar que los pacientes en remisión que participaron en el estudio eran una combinación de pacientes que estaban con y sin tratamiento antidepresivo. Esto pone de manifiesto que, incluso cuando los pacientes están en remisión, todavía pueden mostrar déficits cognitivos, y que dichos déficits puede que no sean totalmente dependientes de los síntomas depresivos. Algunas personas que reciben tratamiento con antidepresivos y que se sienten mejor, aún pueden mostrar déficits cognitivos. Por todo ello es importante que podamos abordar directamente este aspecto en nuestros estudios sobre tratamientos.

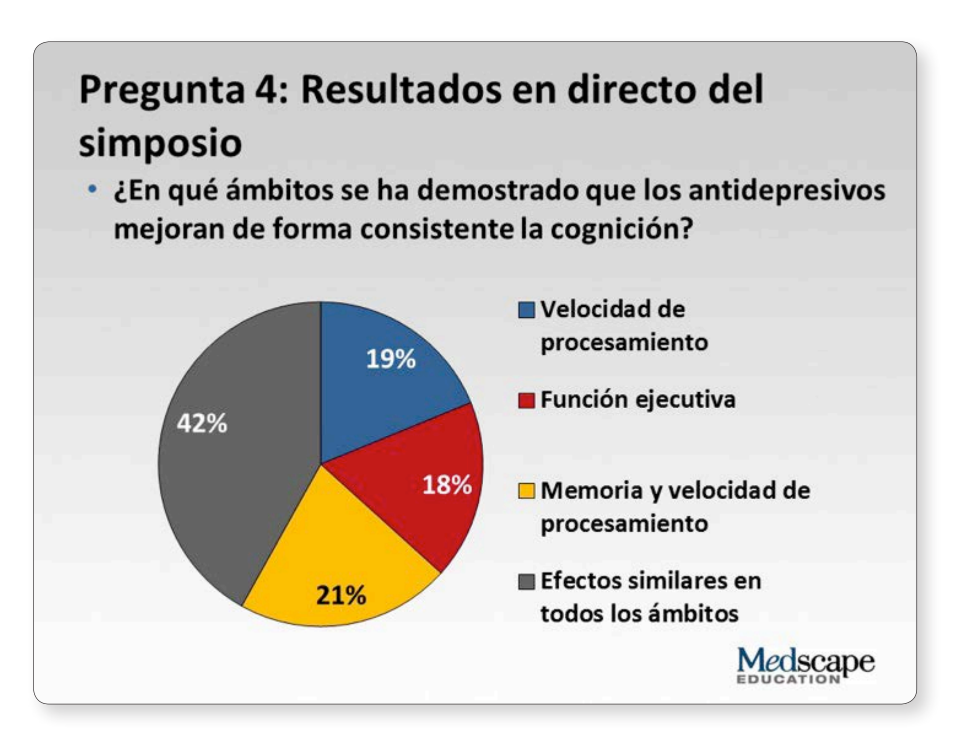
Pregunta para la audiencia

¿En qué ámbitos se ha demostrado que los antidepresivos mejoran de forma consistente la cognición?

1. **Velocidad de procesamiento**
2. **Función ejecutiva**
3. **Memoria y velocidad de procesamiento**
4. **Efectos similares en todos los ámbitos**

Medscape EDUCATION

Ahora me gustaría saber su opinión. ¿En cuál de los siguientes ámbitos se ha demostrado que los antidepresivos mejoran de forma consistente la cognición? En la velocidad de procesamiento, en la función ejecutiva o en la memoria y el procesamiento. ¿O bien tienen efectos similares en todos los ámbitos cognitivos? Veamos sus respuestas.



Tenemos gran variedad en las respuestas de la audiencia. La respuesta más general ha sido “efectos similares en todos los ámbitos”. Algunos de ustedes también han indicado diferentes ámbitos. Veamos los datos clínicos de que disponemos sobre estos ámbitos.

Estudios de antidepresivos y funcionamiento cognitivo en el TDM

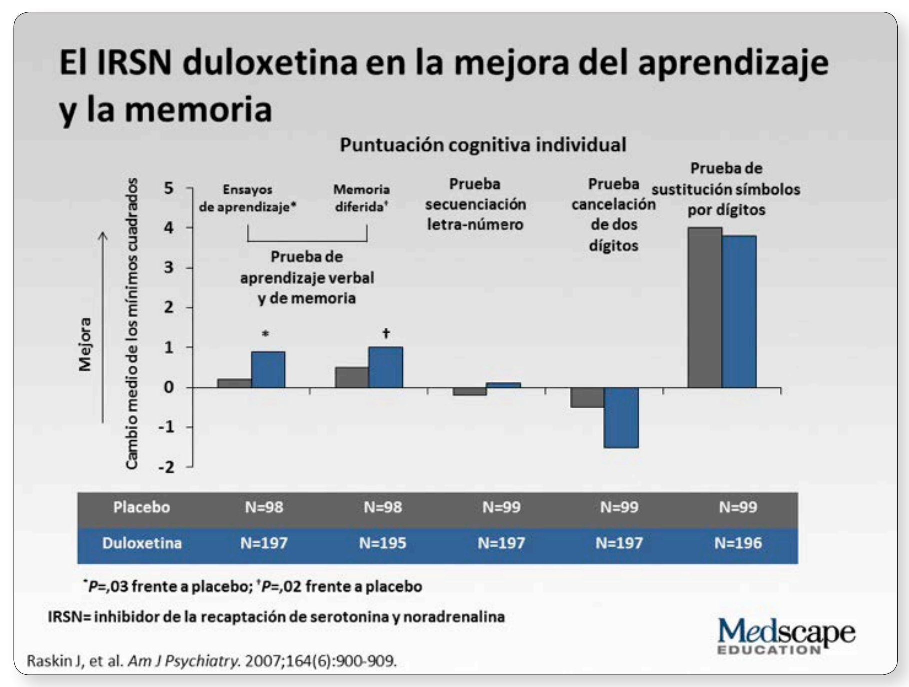
Antidepresivos	Número de pacientes	Población de pacientes	Beneficio cognitivo
Bupropión[a]	• N=20	• Adultos • (edad media, 24 años)	• Mejora de la memoria visual y de la velocidad de procesamiento
Duloxetina[b-d]	• N=201 • N=37 • N=21	• Edad avanzada (edad media, 73 años) • Adultos (20-50 años) • Adultos (18-45 años)	• Mejora de la memoria y del aprendizaje verbal, pero no de la función ejecutiva • Mejora de la atención, la memoria de trabajo, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la velocidad psicomotora • Mejora de la memoria, del aprendizaje verbal y visual y de la velocidad de procesamiento, pero no de la función ejecutiva
Escitalopram[b,e]	• N=18 • N=36	• Edad avanzada (edad media, 72 años) • Adultos (20-50 años)	• Mejora de la memoria • Mejora de la atención, la memoria de trabajo, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la velocidad psicomotora
Fluoxetina[f]	• N=119	• Edad avanzada (edad media, 75 años)	• Mejora de la atención, el aprendizaje verbal y la memoria
Paroxetina[f]	• N=123	• Edad avanzada (edad media, 75 años)	• Mejora de la atención, el aprendizaje verbal y la memoria
Reboxetina[g]	• N=25	• Adultos (18-65 años)	• Mejora de la atención y la velocidad psicomotora

a. Herrera-Guzmán I, et al. *Psychiatry Res.* 2008;160(1):72-82; b. Raskin J, et al. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):900-909; c. Herrera-Guzman I, et al. *Psychiatry Res.* 2010;177(3):323-329; d. Greer TL, et al. *Depress Res Treat.* 2014;2014:627863; e. Savaskan E, et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(3):381-388; f. Cassano GB, et al. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(5):396-402; g. Ferguson JM, et al. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18(1):9-14.

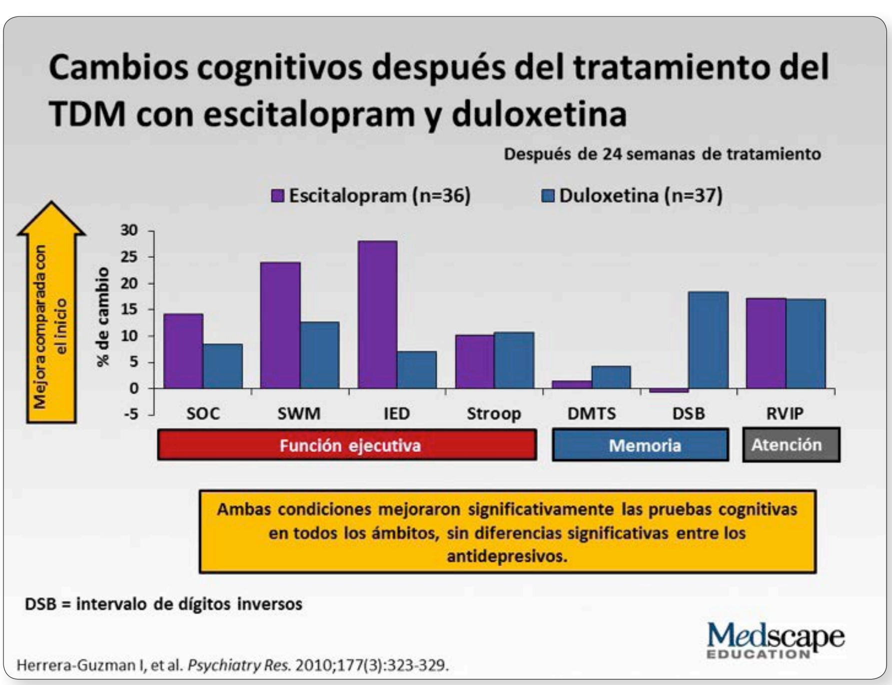
Medscape EDUCATION

En esta diapositiva se resumen los estudios controlados en los que se han realizado pruebas neuropsicológicas a personas que han seguido un tratamiento antidepresivo. Veamos 3 hallazgos importantes en este resumen de los estudios sobre el TDM. En primer lugar, no hay tantos estudios como nos gustaría y el tamaño de la muestra de muchos de ellos es pequeño. En realidad pocos estudios se han centrado en los efectos neuropsicológicos de los medicamentos antidepresivos. En segundo lugar, en cuanto a la población de pacientes, muchos de los estudios se realizaron con pacientes de edad avanzada. Hay cuestiones problemáticas en relación con posibles factores de confusión al examinar los déficits cognitivos de las personas de edad avanzada. Hay muy pocos estudios en los que participan adultos. Por último, si nos fijamos en los principales efectos significativos, hay una variedad de efectos cognitivos. Habitualmente se observa una mejoría en los diversos ámbitos cognitivos. Esto se refiere principalmente a la mejora de la memoria, ya sea del aprendizaje visual o verbal, la mejora de la atención o la mejora de la velocidad psicomotora y de procesamiento. Estos resultados son bastante uniformes en todos los estudios.

Lo que no es uniforme son los efectos de estos antidepresivos en la función ejecutiva. Hay algunos estudios que muestran los efectos beneficiosos sobre la función ejecutiva y otros estudios que no han mostrado efectos sobre los efectos neuropsicológicos de la función ejecutiva. La respuesta correcta a nuestro problema, al menos en cuanto a los datos clínicos de que disponemos en la actualidad, es que la mayoría de los efectos se dan específicamente en la memoria y en la velocidad de procesamiento, y no tanto en el conjunto de los ámbitos asociados a la cognición.



Para ilustrar esto: este estudio es uno de los mejores y de mayor tamaño realizados sobre el uso de la duloxetina, y que nos ha mostrado anteriormente el Profesor Nutt. Este estudio a gran escala realizado en personas de edad avanzada muestra que la duloxetina fue significativamente mejor que el placebo en cuanto a la Prueba de aprendizaje a verbal y de memoria. En las pruebas en las que estaba implicada la función ejecutiva, la diferencia no fue significativa entre los pacientes tratados con duloxetina y los tratados con placebo. Una vez más, se demuestra que no todos los ámbitos cognitivos pueden verse afectados por los antidepresivos.



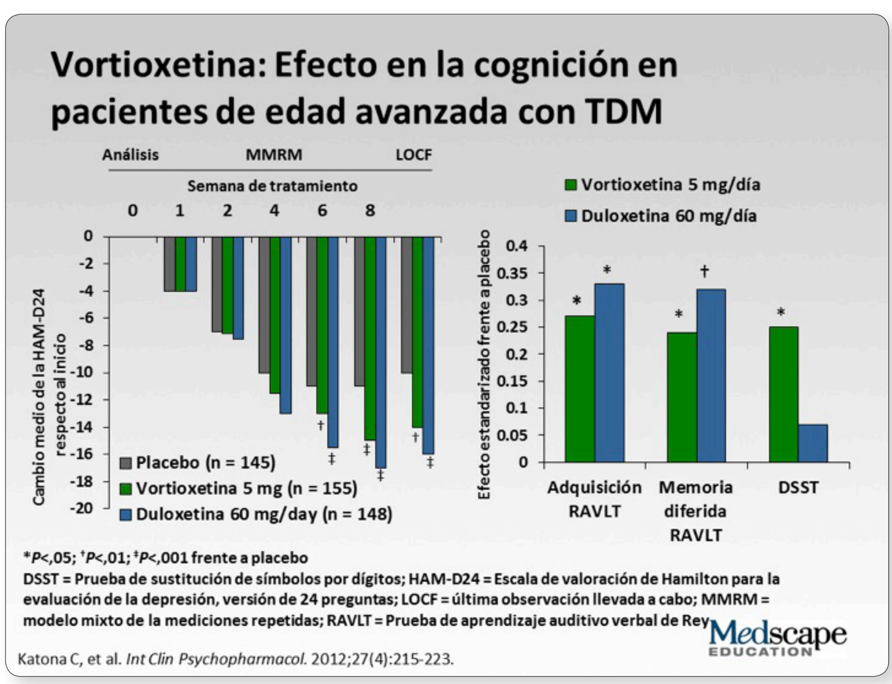
Todavía hay menos estudios que comparan antidepresivos entre sí. En esta diapositiva se muestra un ejemplo. En este estudio, se asignó de forma aleatoria a los pacientes a escitalopram o a duloxetina durante 24 semanas y se realizaron pruebas que implicaron los ámbitos de la función ejecutiva, la memoria y la atención. En este estudio, ambas medicaciones mejoraron significativamente todas las pruebas realizadas en todos los ámbitos. Este es un ejemplo de un estudio en el que los antidepresivos tuvieron un efecto positivo no solo en la función ejecutiva, sino también en la memoria y en la atención. No hubo diferencias significativas entre los 2 antidepresivos. No obstante, se trata de un estudio pequeño con solo 36 y 37 pacientes por rama de estudio y no estaba controlado con placebo. Una vez más, se pone de manifiesto las limitaciones a la hora de intentar determinar cuáles son los efectos de los antidepresivos en la función cognitiva.

Resumen de los antidepresivos y la cognición

- Pocos antidepresivos han mostrado datos clínicos claros en la mejora de la función cognitiva en comparación con el placebo en pacientes adultos con TDM
  - Algunos pueden empeorar la cognición
- Continúa existiendo una necesidad de encontrar tratamientos antidepresivos que aborden directamente la disfunción cognitiva de la depresión

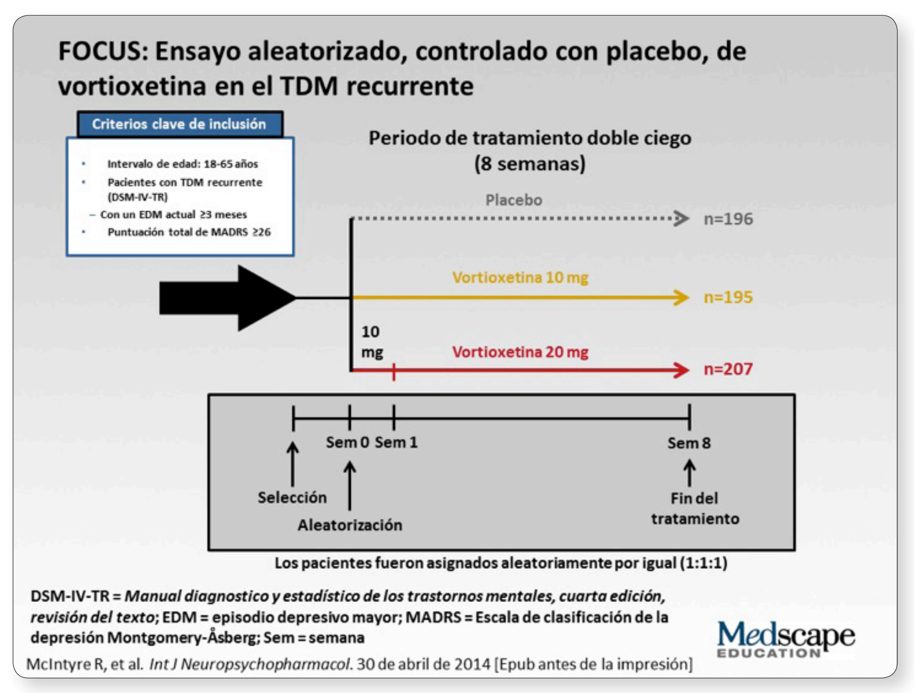
Medscape EDUCATION

Para resumir lo que hemos venido comentando hasta ahora, se observa que muy pocos antidepresivos han arrojado datos clínicos claros en cuanto al poder estadístico adecuado de las pruebas neuropsicológicas en la función cognitiva en comparación con el placebo. Realmente parece ser que continuamos necesitando encontrar tratamientos antidepresivos que aborden directamente el deterioro cognitivo, especialmente porque sabemos que, de hecho, muchos antidepresivos pueden empeorar la cognición en algunas circunstancias.[15]

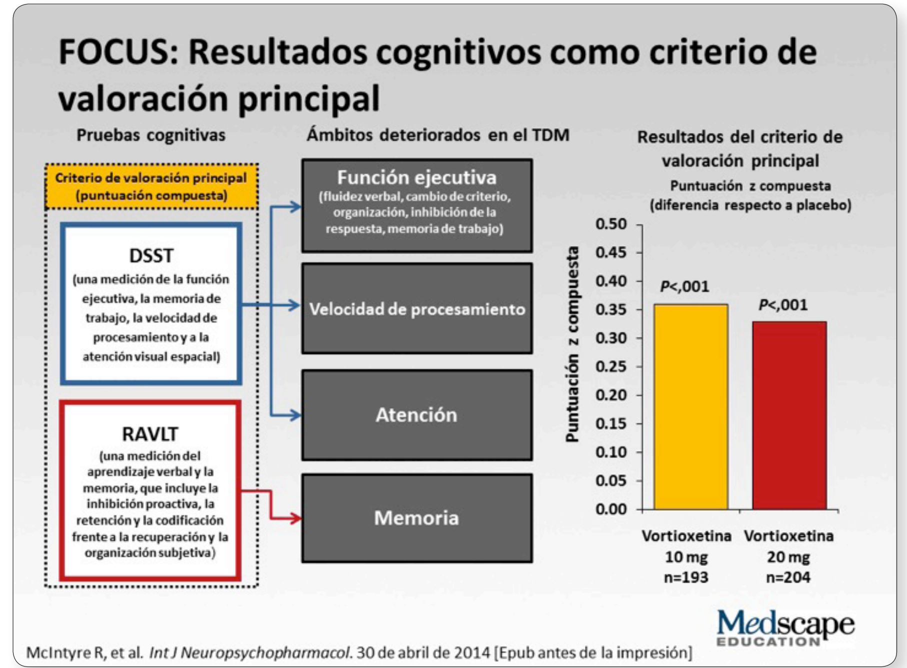


Hemos oído mucho acerca del nuevo antidepresivo multimodal, la vortioxetina. El Profesor Nutt también ha hecho referencia a este estudio realizado con personas de edad avanzada en el que se demuestra que la vortioxetina mejoró significativamente la memoria en la RAVLT y también mejoró significativamente la DSST, que es una medida compuesta que incluye la función ejecutiva, en comparación con el placebo. El grupo de referencia activa tratado con duloxetina no mostró el mismo efecto en la DSST en comparación con el placebo.

Este estudio se realizó en personas de edad avanzada con una dosis geriátrica de vortioxetina de 5 mg. Ahora la pregunta es: ¿Es este efecto extrapolable a las poblaciones de adultos? Esta fue la base teórica del estudio FOCUS.

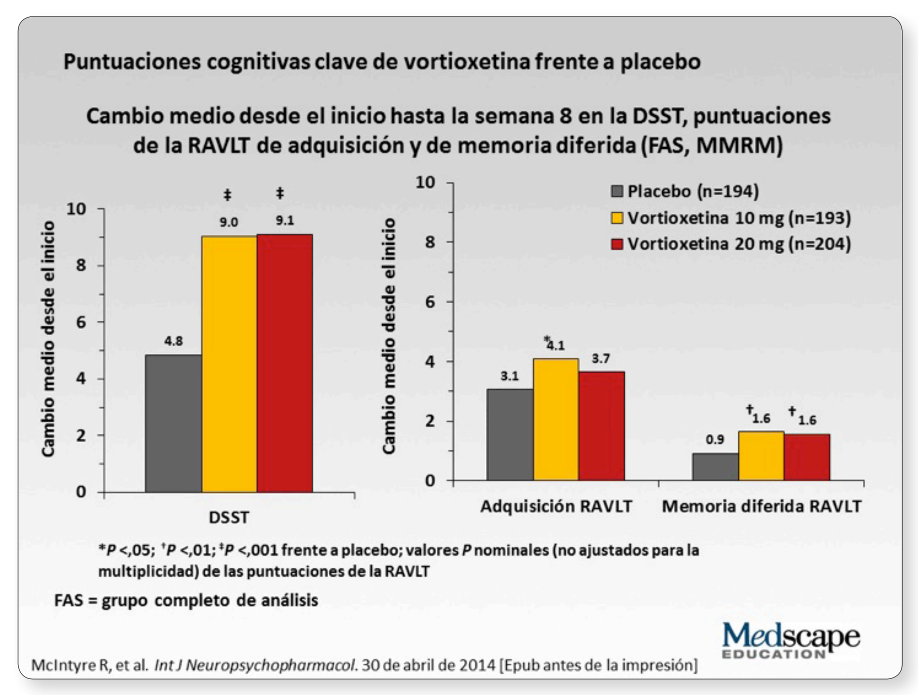


El investigador principal fue el Profesor Roger McIntyre. Es un estudio aleatorizado y controlado que evalúa la vortioxetina en pacientes con TDM recurrente y que se centra específicamente en los resultados cognitivos. Participaron personas con depresión recurrente que estaban moderadamente deprimidos, con una puntuación total en la MADRS de 26 o mayor. Cabe destacar que los pacientes no se seleccionaron por su deterioro cognitivo ni por haberse quejado de aspectos cognitivos. Fue la población estándar de un ensayo clínico. Se asignó de forma aleatoria a los participantes a 10 o 20 mg de vortioxetina y fueron tratados durante 8 semanas. Hubo un grupo de control con placebo.



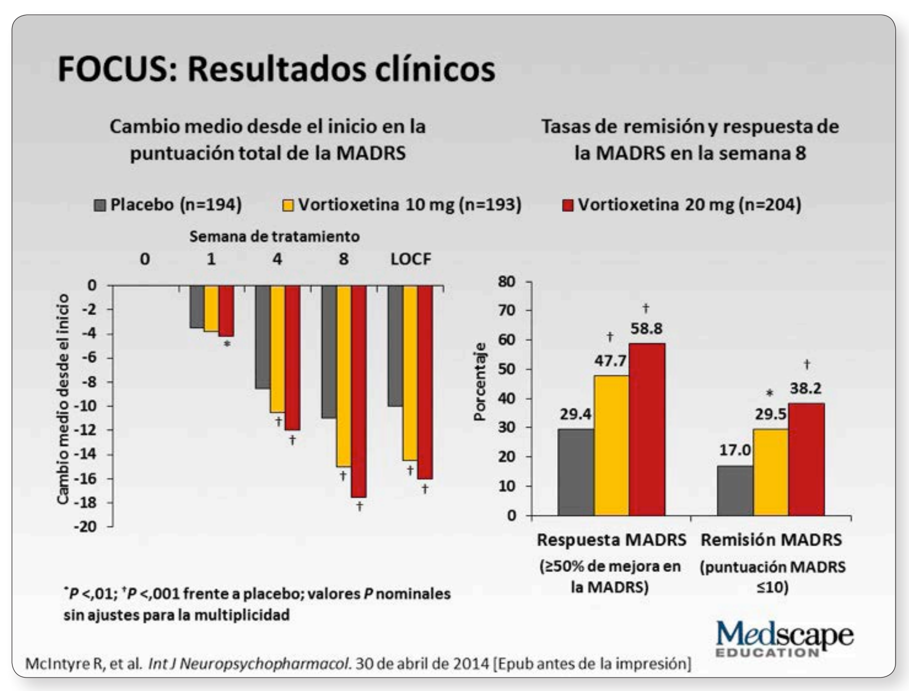
El aspecto novedoso de este estudio fue que se utilizó un resultado cognitivo como resultado principal, y fue el primer estudio con adultos en que se utilizó este criterio. El resultado principal fue la puntuación cognitiva procedente de la puntuación compuesta de la DSST y la RAVLT. Estas 2 pruebas juntas reflejan todos los ámbitos cuya afectación por el TDM es conocida, incluida la memoria. Una vez más, la DSST es una mezcla de los ámbitos relacionados con la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva.

El principal efecto relacionado con este criterio de valoración principal fue una diferencia significativa respecto al placebo. Ambas dosis de vortioxetina fueron significativamente mejores que el placebo en la puntuación z compuesta del resultado cognitivo. La magnitud del efecto fue 0,36, lo que resulta ser un efecto probablemente clínicamente relevante; no hubo mucha diferencia entre los hallazgos de las dosis de 10 y 20 mg.



Si nos fijamos en los resultados de la prueba individual de la DSST, de nuevo ambas dosis de vortioxetina fueron significativamente mejores que el placebo, sin mucha diferencia entre las 2 dosis. Para la fase de adquisición y la fase de memoria diferida de la RAVLT, la dosis de 10 mg fue significativamente mejor que el placebo. Los hallazgos en la dosis de 20 mg no fueron significativos en cuanto a la adquisición, pero la memoria diferida fue significativamente mejor que el placebo.

La vortioxetina en esta población de adultos produjo un claro beneficio en estos resultados cognitivos en la función ejecutiva y en otros ámbitos en comparación con placebo. Fue la primera demostración de esto en un estudio diseñado para demostrarlo como resultado principal.



En esta diapositiva se muestran algunos de los resultados clínicos secundarios, que indican que la vortioxetina ha demostrado tener un beneficio como medicamento antidepresivo. En la figura de la izquierda se ilustra el cambio respecto al inicio en la puntuación total en la MADRS, donde se observa un beneficio significativo al final del periodo de tratamiento de 8 semanas para ambas dosis de la vortioxetina, así como el análisis de la última observación llevada a cabo. En la figura de la derecha se muestran las tasas de respuesta y remisión, con un claro beneficio en ambas dosis de vortioxetina en comparación con el placebo. A pesar de que no hubo diferencia estadística entre las 2 dosis, existen indicios de que vortioxetina 20 mg fue ligeramente mejor, a la hora de mejorar los síntomas, que la dosis de 10 mg.

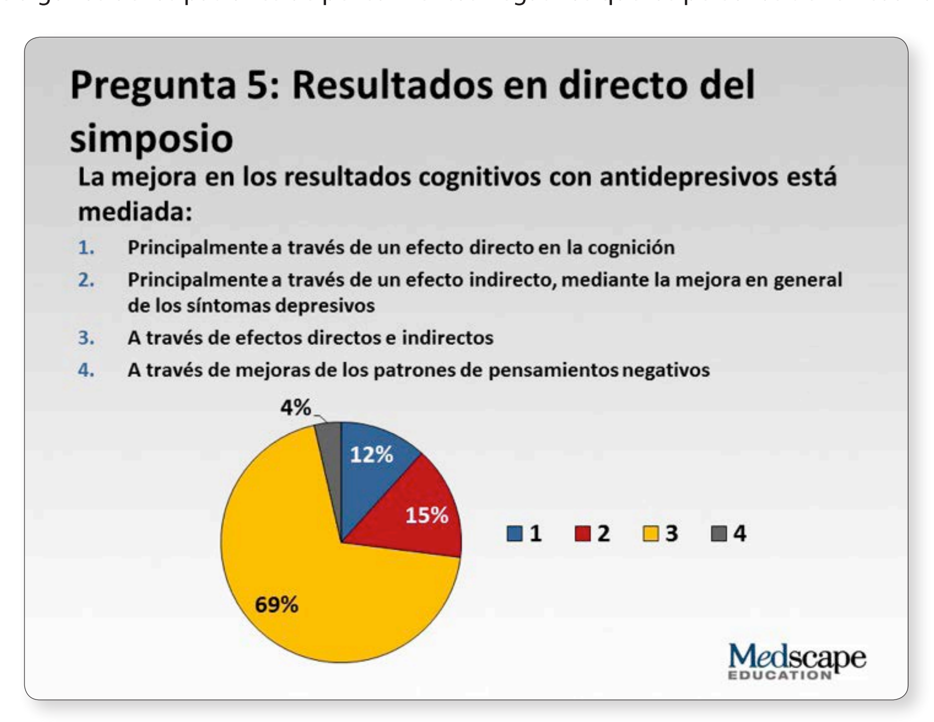
Pregunta para la audiencia

La mejora en los resultados cognitivos con antidepresivos está mediada:

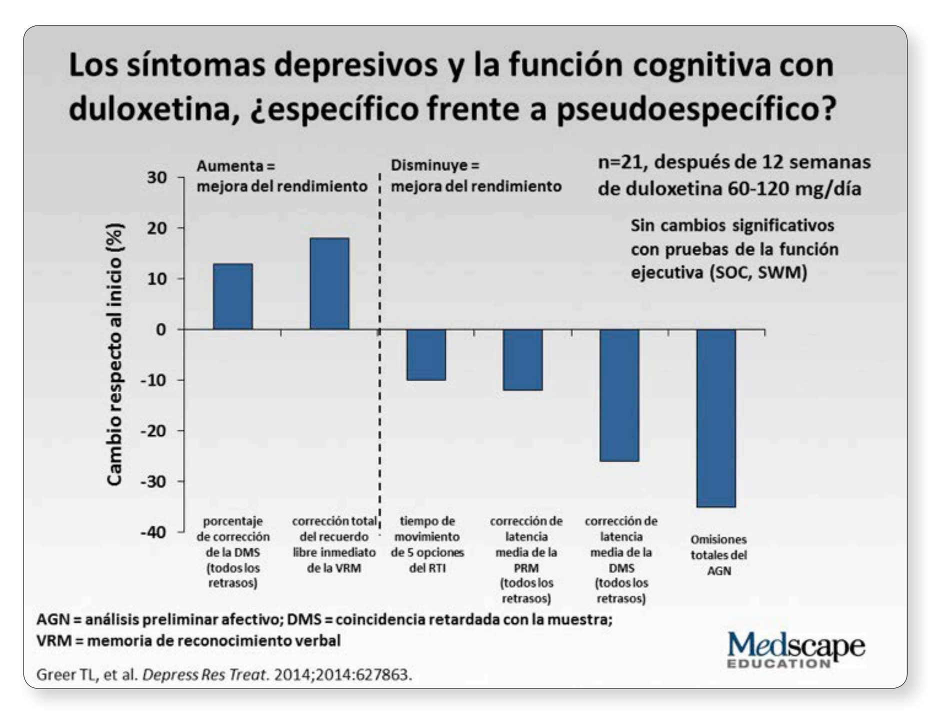
1. **Principalmente a través de un efecto directo en la cognición**
2. **Principalmente a través de un efecto indirecto, mediante la mejora en general de los síntomas depresivos**
3. **A través de efectos directos e indirectos**
4. **A través de mejoras de los patrones de pensamientos negativos**

Medscape EDUCATION

La vortioxetina mejora los déficits cognitivos. También mejora las puntuaciones de la depresión. ¿Se trata de un efecto específico o no específico? Les voy a plantear la siguiente pregunta: La mejora de los resultados cognitivos con antidepresivos, ¿está mediada principalmente a través de un efecto directo en la cognición o está mediada a través de una mejora de los síntomas generales depresivos en conjunto, y por eso es un efecto no específico? ¿O se produce a través de efectos directos e indirectos? ¿O podría ser a través de la mejora de algunos de los patrones de pensamientos negativos que las personas tienen cuando están deprimidas?



Parece que la mayoría de la audiencia cree que están mediadas a través de efectos directos e indirectos. Probablemente esto sea verdad. Veamos los datos clínicos sobre si se trata de un efecto específico o pseudoespecífico.



En esta diapositiva se muestra un pequeño estudio de 21 pacientes antes y después de 12 semanas de tratamiento con duloxetina 60-120 mg/día. Se observó que la duloxetina mejoró significativamente los resultados de diversas pruebas de memoria después del tratamiento. Cabe destacar que en este estudio no hubo efectos significativos en las pruebas individuales de la función ejecutiva, lo que es similar a los otros estudios que hemos visto con duloxetina.

Los síntomas depresivos y la función cognitiva con duloxetina, ¿específico frente a pseudoespecífico? (cont.)

- **Mejoras significativas en las pruebas individuales de atención, memoria y velocidad de procesamiento, pero no en la función ejecutiva**
- **Las mejoras cognitivas fueron independientes de la reducción de síntomas (asesorados por HAM-D), excepto para la prueba de recuerdo libre inmediato de la memoria de reconocimiento verbal**
- **Limitaciones: tamaño pequeño de la muestra y falta de controles con placebo**

Medscape EDUCATION

Greer TL, et al. *Depress Res Treat*. 2014;2014:627863.

Más importante aún es que se analizó si esta mejora en la cognición estaba relacionada con la mejora de los síntomas depresivos. En esta pequeña muestra se observó que, de hecho, la mejora en la cognición no parecía estar relacionada con la mejora de los síntomas depresivos. De nuevo, este estudio está limitado por el pequeño tamaño de la muestra y la falta de un grupo de control con placebo.

Los síntomas depresivos y la función cognitiva con vortioxetina, ¿específico frente a pseudoespecífico?

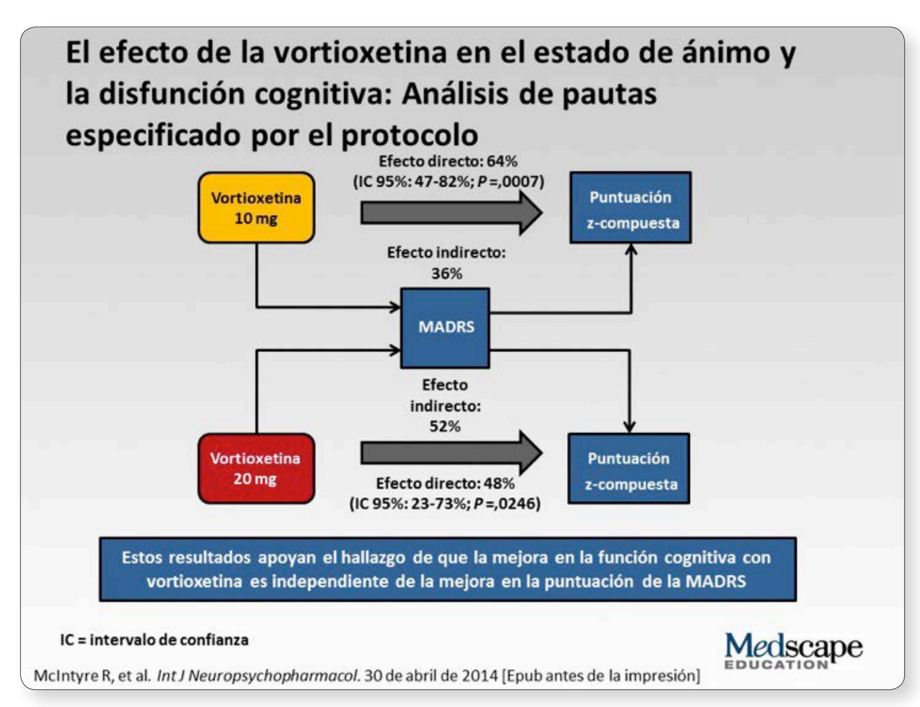
Vortioxetina

- **Los análisis *post hoc* de los resultados del FOCUS mostraron beneficios significativos en el rendimiento cognitivo de vortioxetina respecto a placebo en los pacientes que:**
  - **No respondieron al tratamiento (<50% de reducción respecto al inicio en la puntuación total de la MADRS)**
  - **Sin remisión (puntuación total de MADRS >10)**

McIntyre R, et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 30 de abril de 2014 [Epub antes de la impresión]

Medscape EDUCATION

De modo similar, en el estudio FOCUS con vortioxetina, los investigadores realizaron un análisis *post hoc* en busca de un grupo de pacientes sin respuesta al tratamiento y un grupo sin remisión. Se trataba de personas sin ninguna mejora en los síntomas depresivos. Se observó que incluso en el grupo de los que no respondieron ni experimentaron remisión, hubo todavía un efecto significativo en la puntuación cognitiva compuesta y la DSST. Parece ser que para lograr un beneficio cognitivo con la vortioxetina no era necesario responder al tratamiento.



Un análisis más potente es el análisis de pautas, que es una metodología estadística que sirve para determinar si un resultado, en este caso, la puntuación-z cognitiva compuesta, fue mediado a través de una mejora en la MADRS o si era un efecto directo de la medicación. Al utilizar este análisis de pautas, se observó que con vortioxetina 10 mg, la mayor parte del efecto en la cognición era un efecto directo. Un 36% fue mediado a través de la mejora en la puntuación de la MADRS. De forma similar, con vortioxetina 20 mg, a pesar de que había un efecto directo ligeramente inferior, el 48% del efecto cognitivo era un efecto directo y el 52% fue mediado a través de la mejora en la puntuación en la MADRS. Estos tipos de análisis sugieren que existen efectos directos e indirectos de la vortioxetina y quizás también de otros antidepresivos. No solo está mediado a través de la mejora de las puntuaciones de la depresión.

Limitaciones del estudio FOCUS

Algunas de las limitaciones del presente estudio son:

- Corta duración del tratamiento (8 semanas)
- Inclusión de pacientes con y sin déficits cognitivos al inicio

Las investigaciones futuras deberían tratar de determinar lo siguiente:

- Los principales objetivos moleculares/de circuitos de la vortioxetina en adultos con MDD
- Los efectos comparativos con otros antidepresivos
- Los posibles efectos adicionales o sinérgicos cuando se combina con otras estrategias (por ejemplo, la rehabilitación cognitiva)

McIntyre R, et al. *Int J Neuropsychopharmacol.* 30 de abril de 2014 [Epub antes de la impresión]



Entre las limitaciones del estudio FOCUS se incluye la duración relativamente corta del tratamiento. Una de las limitaciones, pero también uno de sus puntos fuertes, es que no se seleccionaron personas con déficits cognitivos al inicio del estudio. Es posible que pudiera haber habido una mejoría mayor en aquellas personas con déficits. Evidentemente, es necesario realizar más investigaciones para determinar en qué consiste el mecanismo de acción de la medicación que contribuye a este hallazgo cognitivo y si existen efectos adicionales o sinérgicos cuando se combina con otras estrategias.

Conclusiones

- Los antidepresivos pueden mejorar el funcionamiento cognitivo en varios ámbitos. No obstante, los datos no son uniformes y están limitados
- Los antidepresivos actuales, como la duloxetina y el escitalopram, mejoran las medidas de la función cognitiva en estudios realizados con pocos pacientes y de edad avanzada
- La vortioxetina ha demostrado una superioridad consistente en comparación con el placebo en una serie de pruebas neuropsicológicas (y resultados clínicos) en adultos con TDM



Terminaré con algunas conclusiones de esta presentación. Sabemos que los antidepresivos pueden mejorar el funcionamiento cognitivo, a pesar de que los datos clínicos no son uniformes y están limitados. Los antidepresivos actuales mejoran las medidas de la función cognitiva, aunque estas se observan normalmente en estudios realizados con personas de edad avanzada. La vortioxetina es realmente la primera medicación que ha demostrado una superioridad uniforme en comparación con el placebo en una serie de pruebas neuropsicológicas.

Conclusiones (cont.)

- La mejora en el rendimiento cognitivo incluye un efecto directo de la vortioxetina que no puede ser explicado exclusivamente por la mejora en los síntomas del estado de ánimo
- Es necesario realizar más estudios para comparar los resultados cognitivos entre los antidepresivos
- Es necesario realizar estudios que analicen el papel de las terapias no farmacológicas como la terapia de rehabilitación cognitiva en los resultados cognitivos



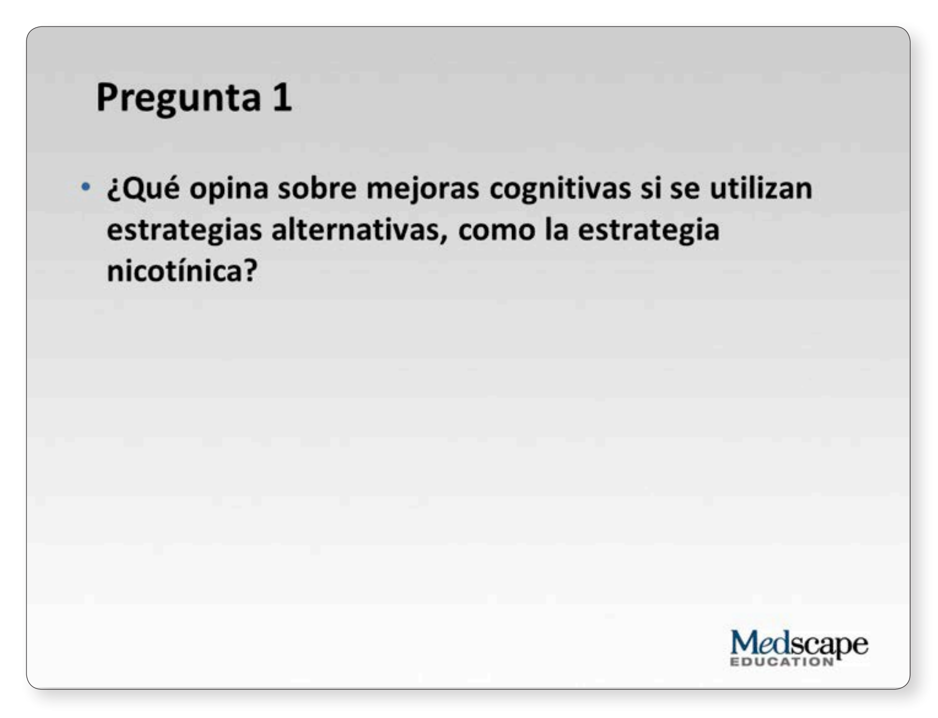
Este efecto se produce a través de un efecto directo sobre la cognición y también de efectos indirectos a través de la mejora de los síntomas depresivos. Es necesario analizar más estudios de antidepresivos y tratamientos no farmacológicos para poder ayudar a nuestros pacientes que sufren déficits cognitivos como parte de su depresión. Muchas gracias.

Dr. Goodwin: Gracias, Ray.

Parte 5: Sesión de preguntas y respuestas



Dr. Goodwin: Es el momento de hacer preguntas. Tenemos una pregunta de un caballero, al micrófono.



Dr. Zul Merali: Gracias, Dr. Lam. Ha sido una presentación muy informativa y bien desarrollada. Basándonos en ella, existen datos clínicos combinados relativos a la mejora cognitiva con los fármacos antidepresivos. Me gustaría saber qué es lo que piensa respecto a la mejora cognitiva al utilizar estrategias alternativas, como la estrategia nicotínica.

Dr. Lam: Sin duda, existe un rango muy amplio de posibles mejoras con las estrategias de aumento, sobre todo en relación con los medicamentos estimulantes. Existen algunos datos clínicos, sobre todo de voluntarios sanos, de algunas mejoras cognitivas obtenidas mediante estimulantes y otros potenciadores cognitivos.[16] Llama la atención observar que no disponemos de tantos datos clínicos sobre la depresión como disponemos sobre los beneficios de algunas de esas medicaciones estimulantes. Por ejemplo, algunos de los estudios de aumento con estimulantes añadidos han tenido resultados negativos en comparación con el placebo a la hora de examinar la sintomatología depresiva. Se ha observado que los fármacos como el metilfenidato no son estrategias de aumento eficaces.[17] Desafortunadamente, pocos de estos estudios han analizado la cognición de modo específico. Ahora empieza a haber estudios con algunos de los estimulantes más nuevos que analizan la cognición, pero aún se desconoce si estos tienen efectos claros. Creo recordar que el modafinilo es uno de los agentes que ha demostrado algunos beneficios, pero, una vez más, solo en un pequeño número de pacientes.[18] Todavía nos queda mucho por hacer para demostrar si algunas de esas estrategias nos servirán de ayuda como estrategias de aumento para los antidepresivos.

Dr. McIntyre: Estoy de acuerdo con Ray. Me gustaría añadir que el fundamento de las pruebas sobre los estimulantes carece del rigor necesario para llegar a la conclusión de que sean procognitivos en la depresión. Hay un estudio bastante amplio publicado sobre la lisdexamfetamina, que se añadió a un ISRS en un grupo bien caracterizado de personas deprimidas. El resultado principal fue una medición de un autoinforme de la función ejecutiva.[19] Este es un estudio. Obviamente debería ser replicado. Llama la atención que esa misma medicación también se estudió como antidepresivo como una estrategia de aumento, pero no consiguió el criterio de valoración principal de eficacia frente a placebo.[20,21] Podría darse el caso de que los estimulantes tuvieran, de hecho, la capacidad suficiente, pero no creo que sea demasiado arriesgado deducir que beneficiarían a un ámbito en particular, y no serían tan eficaces en otros ámbitos de la depresión.

Dr. Nutt: Normalmente, la tendencia ha sido utilizarlos por las mañanas para tratar este problema tan peculiar de la depresión, el empeoramiento matutino, que es uno de nuestros grandes retos. Se pueden utilizar para «poner en marcha a las personas».[18] Creo que los estimulantes son más útiles para los déficits motores de la depresión que para los cognitivos.

Pregunta 2

- **En mi experiencia personal en la práctica clínica en Dubai, la desvenlafaxina ha sido satisfactoria a la hora de tratar la depresión, pero algunos pacientes han experimentado síndrome de abstinencia. ¿Podría comentar la farmacología?**



Dr. Goodwin: La siguiente pregunta es para David Nutt. Se trata de la experiencia personal en la práctica clínica de una doctora de Dubai que utiliza la desvenlafaxina para tratar la depresión, y que ha resultado ser muy satisfactoria, pero que en algunos pacientes ha tenido problemas con el síndrome de abstinencia. No estoy seguro de si el síndrome de abstinencia se produce al empezar a utilizar la desvenlafaxina o cuando se retira. David, ¿podría comentar su farmacología y cuáles son sus predicciones acerca de su uso?

Dr. Nutt: Sí. Creo que el reto que representan la venlafaxina y la desvenlafaxina es que ambas tienen semividas relativamente cortas. Al detener el tratamiento, las concentraciones en el cerebro comienzan a disminuir de forma muy rápida. Gracias a los diferentes estudios que se han realizado con diferentes fármacos sabemos que cuanto más rápido se eliminan del cerebro, mayor es la probabilidad de que produzca una reacción de abstinencia. Es probable que la mayoría de estos efectos se produzcan a través de algún tipo de adaptación serotonérgica dado que es muy similar a lo que hemos observado con otros ISRS que se eliminan muy rápidamente, como la paroxetina.[22]

Pregunta 3

- ¿En alguno de los estudios se ha realizado una comparación entre hombres y mujeres? Pueden diferir en diversas funciones cognitivas, como el aprendizaje verbal y espacial.
- ¿Cuáles de estos estudios corrigieron la variación en la edad mediante su inclusión como una covariante o mediante la estratificación de las muestras por edad?



Dr. Goodwin: Esta es una pregunta para todos los conferenciantes, pero quizá Ray Lam y Roger McIntyre podrían darnos su opinión ya que han presentado estos estudios. Dado que pueden diferir en diversas funciones cognitivas, como el aprendizaje verbal y espacial, ¿en alguno de los estudios se ha realizado una comparación entre hombres y mujeres? Me alegro de no tener que contestar a esta pregunta. ¿Cuáles de estos estudios corrigieron la variación en la edad al incluir la edad como una covariante o mediante la estratificación de las muestras por edad? Existen algunos problemas relacionados con este aspectos ya que estos tipos de ensayos suelen diseñarse de modo que no tengan que incluirse muchos análisis secundarios. ¿Sabe si alguno de los estudios realizados responde a este planteamiento?

Dr. McIntyre: Sí. Voy a decir que no por una serie de razones, pero voy a decir que no específicamente a la pregunta relativa a las diferencias de sexo. No, nunca he encontrado datos clínicos en los que el sexo haya servido de variante inicial que pudiera influir en el resultado. Lo que diría es: «investigadores, vayan con cuidados».

Dr. Lam: Estoy de acuerdo. En algunos de los estudios se controla la edad, pero una de las principales limitaciones de muchos de los estudios es que no controlan aspectos como el nivel de formación, el coeficiente intelectual y algunos otros más, que obviamente son importantes para la cognición. El motivo de esto es que muchos de estos estudios son muy pequeños y, en realidad, algunas de estas variables no se pueden controlar estadísticamente. Una vez más, tenemos mucho camino por recorrer para entender algunos de estos déficits cognitivos de la depresión.

Dr. McIntyre: Hay una gran cantidad de variantes sociodemográficas en las características del paciente, como por ejemplo los aspectos de la educación. Una de estas otras variantes cuyo análisis se consideró en el ensayo FOCUS fue el posible papel moderador que pueda desempeñar la obesidad y los trastornos médicos concurrentes. Como cabe esperar, en un ensayo clínico como este, no se incluyeron individuos con afecciones médicas inestables. No obstante, en otras áreas de investigación se ha puesto de manifiesto ahora que la obesidad, y particularmente la obesidad asociada a la resistencia a la insulina,[23] es un factor muy importante para el deterioro cognitivo. Nos costó manejarlo. En realidad es un análisis que todavía tiene que acabar de completarse, pero entramos en otro ámbito, el ámbito de la salud física, que sabemos que ejerce un efecto sobre la cognición.[24]

Pregunta 4

- ¿La vortioxetina ejerce un impacto en las tendencias suicidas o las ideas suicidas?



Dr. Goodwin: Esta pregunta tiene que ver con otro ámbito que normalmente no se incluyen en los ensayos clínicos, que es las tendencias suicidas o las ideas suicidas. La pregunta es, por lo que sabemos, ¿la vortioxetina ejerce un impacto en las tendencias suicidas o las ideas suicidas? ¿Saben de algún análisis orientado a este aspecto?

Dr. McIntyre: No tiene ningún efecto en las tendencias suicidas, que se definen en términos generales como ideas suicidas, autolesión no mortal o suicidio consumado. Estos son los 3 resultados con valor estadístico autónomo y que se evalúan exhaustivamente. No hemos observado ninguna indicación en este grupo por encima o por debajo del placebo de empeoramiento de las tendencias suicidas.[5,25]

Ahora bien, otro aspecto de este tema, que es interesante tener en cuenta, es que en muchos casos las tendencias suicidas son obviamente un desenlace, trágico, y que en muchos casos refleja problemas en la función ejecutiva y en el control de los impulsos. Sin duda, esta es un área inexplorada, que trataría de entender mejor el papel mediador de los déficits cognitivos, entre los que se incluyen el déficit de la función ejecutiva, y quizás también aportar información a nuestra evaluación de riesgo del paciente. Esto podría ayudar a identificar a los pacientes que pueden estar ante un mayor riesgo de autolesionarse por el hecho de tener problemas, por ejemplo, con el control de los impulsos.

Pregunta 5

- De las acciones en los receptores de la vortioxetina, ¿cuál es la más relevante, 5-HT$_3$ o 5-HT$_7$?
- Además de los 4 neurotransmisores que se considera que están implicados en la depresión: la noradrenalina, la dopamina, la histamina y la acetilcolina, ¿puede decirnos qué ocurre con la serotonina?



Dr. Goodwin: Aquí hay preguntas específicamente dirigidas a David Nutt. Esta se refiere a cuál es el receptor responsable de la vortioxetina. Creo que le están presionando para que tome una decisión, David. Destacan el 5-HT$_3$ y el 5-HT$_7$, lo cual parece interesante. Otra persona pregunta que, además de los 4 neurotransmisores que se considera que están implicados en la depresión: la noradrenalina, la dopamina, la histamina y la acetilcolina, ¿qué puede decirnos sobre la serotonina? Parece que converge hacia la misma pregunta. ¿Es la acción en el 5-HT$_3$ o en el 5-HT$_7$ o el bloqueo de estos receptores lo que es fundamental para las acciones que observamos con la vortioxetina?

Dr. Nutt: Trataré de responder a la primera pregunta sobre la serotonina. La única forma de estar seguros acerca del papel de la serotonina sería llevar a cabo un estudio comparativo directo de la vortioxetina frente a un ISRS. Este tipo de estudio no se ha realizado todavía. Esto respondería a la pregunta si solo con aumentar la serotonina se produjeran estos efectos. Sería sorprendente si este fuera el caso, ya que no disponemos de datos clínicos suficientes que indiquen que los ISRS son extraordinariamente efectivos a la hora de mejorar la función cognitiva. De hecho, el efecto de la serotonina en la cognición es muy complicado. Hay determinadas tareas, como el cambio de tareas, donde la serotonina es importante, mientras que las tareas menos complejas, como la atención, la motivación y la memoria parecen ser de alguna manera independientes de la función de la serotonina.[9] Si se me pregunta cuál de estas interacciones de los receptores es más relevante, mi respuesta es que no lo sabemos. Para ser sincero, muy pocos de estos subtipos de receptores se han estudiado sistemáticamente y desde luego en seres humanos apenas se han estudiado en relación con la cognición.

Podemos abordar la pregunta de forma diferente. Podemos analizar la farmacología de la vortioxetina y su afinidad con los diferentes receptores.[26] Se puede afirmar categóricamente que, a una determinada dosis terapéutica de vortioxetina, todos los receptores 5-HT$_3$ del cerebro estarán ocupados. Podemos estar bastante seguros de que esta es una función de la vortioxetina. Como he comentado en mi presentación, existen pruebas de que, en animales, al bloquear los receptores 5-HT$_3$ pueden potenciar la memoria y la atención, posiblemente a través de un mecanismo dopaminérgico.[7] Estoy bastante seguro de que es este mecanismo el que está implicado. Las interacciones de 5-HT$_7$ son sin duda posibles y tal vez el 5-HT$_{1A}$ interactúe. Es necesario realizar estudios que demuestren que en el ámbito clínico, cuando se utiliza la vortioxetina, estamos alcanzando logros significativos en relación con esos objetivos. Es difícil llevarlo a cabo, pero es lo que se está tratando de hacer en la actualidad.

Pregunta 6

- En relación a los componentes de la DSST, ¿cómo se pueden separar o beneficiar del tratamiento?



Dr. Goodwin: Muchas gracias. Hay otra pregunta sobre los componentes de la DSST y de qué modo se pueden separar o beneficiar del tratamiento. Se plantea la cuestión sobre otro ensayo, cuya descripción preliminar se ha mostrado en uno de los pósters de esta conferencia, y que no tuvimos la oportunidad de incluirlo en el programa. Hemos preparado 2 diapositivas sobre este ensayo y me gustaría que Ray Lam nos las explicara. El estudio se denomina CONNECT e incide directamente en el papel de la DSST como una medida sensible en este estudio.

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con una referencia activa, de la vortioxetina sobre la función cognitiva en pacientes adultos con TDM: CONNECT

- 602 adultos (con edades entre 18 y 65 años) con TDM asignados aleatoriamente a vortioxetina (10-20 mg; n=198), a duloxetina, como referencia activa (60 mg; n=210), o a placebo (n=194)
- Criterio de valoración principal: cambio desde el inicio hasta la semana 8 en la DSST
- Criterios de valoración secundarios definidos previamente: cambio desde el inicio hasta la semana 8 en la subpuntuaciones de atención/concentración y de planificación/organización del PDQ y CGI-I en la semana 8
- Criterios de valoración adicionales: cambio desde el inicio hasta la semana 8 en la capacidad funcional de la UPSA, en la productividad laboral notificada por el paciente del WLQ y la MADRS total

CGI-I = impresiones Clínicas Globales de mejoría; DSST = Prueba de sustitución de símbolos por dígitos; MADRS = Escala de Clasificación de la Depresión Montgomery-Åsberg; MDD = trastorno depresivo mayor; PDQ = Cuestionario de deficiencias percibidas; UPSA = Evaluación de las habilidades basadas en el rendimiento de Universidad de San Diego; WLQ = Cuestionario sobre limitaciones laborales

Medscape EDUCATION

Mahableshwarkar A, et al. CINP 2014. Abstract 016.

Dr. Lam: El estudio CONNECT es una especie de estudio de seguimiento del estudio FOCUS. Las diferencias entre CONNECT y FOCUS son, en primer lugar, que en el estudio CONNECT se utilizó un antidepresivo de referencia, la duloxetina 60 mg, una dosis flexible de vortioxetina 10-20 mg y el placebo, con tamaños de la muestra razonables, de alrededor de 200 pacientes por rama de estudio.

La otra diferencia es que el criterio de valoración principal en esta ocasión también fue la cognición, pero solo con la DSST. No se utilizó la medida compuesta del estudio FOCUS. Había criterios de valoración secundarios definidos previamente, incluidos el PDQ notificado por el paciente, y la puntuación de la Escala de impresiones clínicas globales de mejoría (CGI-I), así como otros muchos criterios de valoración adicionales relacionados con la mejora funcional y la productividad laboral. También se incluían los resultados clínicos habituales obtenidos con la Escala de la depresión MADRS.

La otra diferencia entre CONNECT y FOCUS fue que en el estudio CONNECT sólo se incluyeron pacientes con déficits cognitivos notificados subjetivamente al inicio del estudio. Los sujetos tenían que cumplir con una puntuación mínima para el déficit en la DSST, así como tener quejas cognitivas en el PDQ. En el estudio FOCUS, los pacientes no se seleccionaron por el deterioro cognitivo.

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con una referencia activa, de la vortioxetina sobre la función cognitiva en pacientes adultos con TDM: CONNECT (cont.)

- **Resultados**
  - **Criterio de valoración principal: la vortioxetina fue significativamente superior respecto al placebo en la DSST, pero no lo fue la duloxetina**
  - **Criterios de valoración secundarios: la vortioxetina y la duloxetina fueron significativamente superiores al placebo en la subpuntuación del PDQ y CGI-I**
  - **La vortioxetina y la duloxetina fueron significativamente superiores al placebo en la MADRS**
  - **El análisis de pautas indicó que la mejora en el rendimiento cognitivo y la capacidad funcional con vortioxetina fue principalmente un efecto directo del tratamiento, más que del alivio de los síntomas depresivos**

Mahableshwarkar A, et al. CINP 2014. Abstract 016.

Medscape EDUCATION

Solo voy a mostrar el alto nivel de los resultados procedentes de ese estudio. Respecto al criterio de valoración principal, el cambio en la DSST, la vortioxetina mostró una mejora significativa en comparación con el placebo. El fármaco de referencia, la duloxetina, no mostró diferencias significativas en la DSST después de las 8 semanas de tratamiento. Respecto a los criterios de valoración secundarios, tanto la vortioxetina como la duloxetina fueron significativamente superiores al placebo en el PDQ autoevaluado y en la CGI-I, así como respecto a los resultados clínicos, como el cambio en la puntuación de la MADRS durante las 8 semanas.

Se especificó el análisis de pautas para analizar los efectos directos e indirectos sobre la cognición. Se observó que la vortioxetina tuvo efectos directos sobre la cognición, la DSST, así como un efecto indirecto a través de la mejora en los síntomas depresivos. Existen datos clínicos confirmatorios y uniformes de que la vortioxetina tiene efectos sobre los resultados cognitivos y que se trata de un efecto directo, no solamente en relación con la mejora en las puntuaciones de depresión.

Pregunta 7

- ¿Existen datos clínicos en los ensayos de que los cambios que medimos en la DSST o en las pruebas de memoria pueden realmente traducirse en una mejora de la calidad de vida o en el funcionamiento de la vida diaria? y ¿continuarán después de la interrupción del tratamiento?
- ¿Cuál es su punto de vista sobre si las pruebas de la función cognitiva son más robustas que las pruebas que se utilizan para medir la depresión?



Dr. Goodwin: Gracias, Ray. Tenemos una pregunta final que consta de 2 partes y que tal vez Roger McIntyre pueda contestar. En primer lugar, ¿existen datos clínicos en los ensayos de que los cambios que medimos en la DSST o en las pruebas de memoria pueden realmente traducirse en una mejora de la calidad de vida o en el funcionamiento de la vida diaria? y ¿se mantendrán tras la interrupción del tratamiento?

Dr. McIntyre: Sí, parece que existe una relación entre la mejora autoinformada en la cognición con el PDQ y mejoras en la calidad de vida y el funcionamiento. La respuesta es que sí. Hoy no hemos mostrado estos datos aquí: se trata de otra línea de datos clínicos.

Dr. Goodwin: La segunda pregunta es si las pruebas de la función cognitiva son más robustas que nuestras pruebas para la depresión, como por ejemplo la HAM-D17, que ofrecen pobres resultados al repetir la prueba.

Dr. McIntyre: Sí, de hecho existen algunas líneas de datos clínicos que indican que la sensibilidad al cambio de algunos de estos instrumentos puede ser superior a la de instrumentos como la HAM-D17.[27]

Dr. Goodwin: Gracias. Esa es la respuesta que quería oír, porque durante mucho tiempo he pensado que deberíamos medir las cosas correctamente y no solo ir sumando síntomas.

Parte 6: Observaciones finales



Dr. Goodwin: Para concluir este programa, creo que todos estamos de acuerdo y hemos sabido durante mucho tiempo que los síntomas cognitivos pueden afectar negativamente al funcionamiento de la vida diaria y que esto puede no estar relacionado con la mejoría de los síntomas depresivos. Es un descubrimiento importante que ha tenido lugar durante los últimos años, a pesar de que los datos clínicos a su favor han existido durante mucho más tiempo. Las medidas cognitivas explican mejor la variabilidad en el funcionamiento en el lugar de trabajo que la gravedad total de la depresión. Esto es muy importante porque es ahí donde residen precisamente los costes económicos de la depresión. Cuando defendemos nuestra especialidad, nos encontramos en una situación de desventaja respecto a los cirujanos si discutimos acerca de los costes hospitalarios; pero estamos en una situación ventajosa si discutimos acerca de los costes sociales. Se están desarrollando pruebas cognitivas tanto para los médicos como para los pacientes que se podrán utilizar en la práctica clínica. El PDQ-5 es una herramienta mucho más fácil de utilizar que otras que utilizamos y sería conveniente considerar su introducción en nuestra práctica clínica.

Conclusiones (cont)

- **Hemos hablado de los mecanismos mediante los cuales tanto los antidepresivos convencionales como los más nuevos pueden mostrar efectos beneficiosos en la cognición**
- **Hemos hablado de los efectos de la duloxetina y la vortioxetina, así como de otros agentes, observados en ensayos clínicos que muestran mejoras en las pruebas individuales de cognición**
- **Es necesario realizar más estudios para comparar los resultados cognitivos entre los antidepresivos y el posible papel de las terapias no farmacológicas**

Medscape EDUCATION

Hemos visto de qué modo los antidepresivos convencionales y los más recientes muestran beneficios para los pacientes relacionados con los mecanismos de la función cognitiva. Hemos empezado viendo cómo los efectos específicos de la duloxetina, la vortioxetina y otros agentes se pueden determinar mediante las pruebas individuales de la cognición en los ensayos clínicos. La cuestión clave es si el cambio en la función cognitiva es independiente, hasta cierto punto, de algunos medicamentos en cuanto al cambio en la depresión. ¿Existe un valor añadido? Esta será la cuestión clave de cara al futuro. Es necesario realizar más estudios para poder confirmarlo y que nos proporcionen la confianza que necesitamos para usar estos medicamentos en nuestra práctica clínica.

Me gustaría concluir dando las gracias a mis colegas que han realizado un excelente trabajo, además de dedicar su tiempo para presentarlo. Muchas gracias a Medscape por facilitar este programa. Y muchas gracias a ustedes por participar.

Esta transcripción ha sido editada por razones de estilo y claridad.